Folia
Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUILLET 2018

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Dépression chez l'adulte: une recommandation de bonne pratique médicale et une méta-analyse

Selon la recommandation de bonne pratique médicale (Domus Medica, traduit par la SSMG) il est préférable de ne pas donner systématiquement des antidépresseurs en cas de dépression légère à modérée ; il est recommandé de donner des antidépresseurs en cas de dépression sévère, en accordant toujours une place importante au soutien psychologique. Les auteurs de la méta-analyse (*The Lancet*) concluent que dans les études randomisées sur la dépression sévère chez l'adulte, les antidépresseurs sont plus efficaces qu'un placebo.

Grossesse et allaitement: prise en charge de la constipation

Si les mesures diététiques et d'hygiène ne parviennent pas à traiter la constipation chez une femme enceinte ou allaitante, certains laxatifs sont éligibles (principalement les laxatifs de lest, les préparations à base de macrogol, le lactulose, le lactitol et le sorbitol), mais les autres sont à éviter (p.ex. les laxatifs à base de sels minéraux, certains laxatifs de contact).

BON À SAVOIR

Prescription électronique pas encore obligatoire au 1er juin 2018

INFORMATIONS RÉCENTES: juin 2018

Nouveautés en première ligne
- ibuprofène + codéine
- alprostadil crème
- Hedera helix

Nouveautés en médecine spécialisée
- sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir
- carmin d'indigo

Suppressions
- lithium succinate + zinc
- Echinacea purpurea + Serenoa repens
- malathion

Autres modifications
- vaccin diphtérie + tétanos + coqueluche

PHARMACOVIGILANCE

Fébuxostat: des doutes concernant la sécurité cardio-vasculaire subsistent après publication de l'étude CARES

Ce mois-ci dans les Folia

Tant dans la presse médicale que dans la presse non spécialisée, des communiqués sont régulièrement publiés sur la dépression et l'utilisation d'antidépresseurs. Tantôt on affirme que les antidépresseurs devraient être prescrits bien plus souvent, tantôt on fait entendre qu'ils sont nettement surconsommés. Même quand il s'agit de rédiger une directive concernant le traitement de la dépression, on se rend compte qu'il n'est pas si simple de mettre toutes les parties concernées (y compris le patient) sur la même longueur d'ondes. Le présent numéro s'efforce de donner quelques points de repère pour orienter la prise en charge en première ligne, en s'appuyant sur la recommandation "Dépression chez l'adulte" (Domus Medica et SSMG), complétée par les données provenant d'une méta-analyse récente.

Les périodes de grossesse et d'allaitement sont souvent accompagnées d'un certain nombre de symptômes incommodants. C'est alors un défi de trouver le traitement approprié, étant donné que l'on ne peut pas administrer n'importe quel médicament durant ces périodes. Le présent numéro présente les options thérapeutiques dans le cas spécifique de la constipation en période de grossesse ou d'allaitement.

Dépression chez l'adulte: une recommandation de bonne pratique médicale et une méta-analyse

Le présent article des Folia est consacré à la prise en charge de la dépression chez l'adulte. En premier lieu est abordée la recommandation de bonne pratique médicale "La dépression chez l'adulte" (2017, Domus Medica, traduit par la SSMG)[1,2] : cette directive recommande d'éviter l'administration systématique d'antidépresseurs dans la "dépression légère à modérée" ; en cas de dépression sévère, il est recommandé d'administrer un antidépresseur, en accordant toujours une place importante au soutien psychologique. Dans un deuxième temps, l'article discute de la méta-analyse parue dans *The Lancet*: on y conclut que, dans les études randomisées sur la dépression majeure sévère chez l'adulte, les antidépresseurs s'avèrent supérieurs au placebo[3,4].

Une recommandation de bonne pratique médicale [1]

Résumé

Cette recommandation de bonne pratique médicale sur la dépression chez l'adulte a été rédigée en 2017 par Domus Medica et traduite par la SSMG. Les messages-clés concernant le traitement sont abordés ci-dessous. En cas de *dépression légère (à modérée)*, il est recommandé de ne pas prescrire systématiquement des antidépresseurs et d'opter autant que possible pour des mesures générales non médicamenteuses et un soutien psychologique. En cas de *dépression modérée à sévère*, il est recommandé d'instaurer un traitement par un antidépresseur, associé à une psychothérapie. Dans ce cas, le choix se fera en première ligne entre un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS) et un antidépresseur tricyclique (ATC), en fonction des effets indésirables, des comorbidités, du risque suicidaire et des interactions médicamenteuses potentielles. En cas de surdosage, les ATC peuvent s'avérer, plus que les autres antidépresseurs, potentiellement fatals, et ils sont contre-indiqués lorsque le risque suicidaire est important. En cas de bonne réponse, il est recommandé de poursuivre le traitement antidépresseur pendant au moins 6 mois afin d'éviter les récidives. Chez les personnes âgées, une (légère) préférence est accordée à un ISRS, et l'on recommande de débuter le traitement par une faible dose. En présence d'une dépression accompagnée d'anxiété ou d'agitation, il peut être utile, dans certains cas exceptionnels, d'associer une benzodiazépine sur une courte période. Les antipsychotiques n'ont pas de place dans la prise en charge de la dépression en première ligne.

Une recommandation de bonne pratique médicale sur la dépression chez l'adulte a été rédigée en 2017 par Domus Medica et traduite par la SSMG. La recommandation commence par expliquer comment parvenir au diagnostic de dépression.

Le terme "dépression" renvoie dans cette directive à un large éventail de troubles de l'humeur à caractère dépressif avec lesquels les patients se présentent chez le médecin généraliste. Une distinction y est faite entre les "symptômes dépressifs", la "dépression légère (à modérée)" et la "dépression modérée à sévère". La sévérité de la dépression est évaluée en fonction du nombre et de la sévérité des symptômes et de leur impact sur les activités quotidiennes. Cette estimation étant en partie subjective, il est souvent difficile en pratique de faire une distinction claire entre ces différents niveaux de sévérité. Bien que cette directive propose un schéma pragmatique des différentes étapes pour parvenir au diagnostic, on peut admettre que les notions de dépression "légère", "modérée" et "sévère" sont assez conformes aux différentes formes de sévérité de la dépression majeure selon les critères de la DSM-5.

Outre l'explication pour parvenir au diagnostic de dépression, la recommandation aborde également un certain nombre de thèmes cliniques, entre autres comment évaluer le risque suicidaire, dans quels cas il est indiqué de réorienter le patient, et comment traiter la dépression, en s'intéressant également au suivi

du patient, à la collaboration avec les aidants proches et le personnel soignant de deuxième ou troisième ligne, et à la dépression chez les personnes âgées. Nous abordons ici les messages clés concernant le traitement médicamenteux.

Dépression légère (à modérée)

La prise en charge de la dépression légère (à modérée) repose essentiellement sur des mesures générales non médicamenteuses. Un traitement par un antidépresseur n'est pas recommandé, certainement pas de façon systématique, et ce parce que les antidépresseurs ne se sont pas avérés plus actifs que le placebo dans la dépression légère. Les antidépresseurs ne seront envisagés qu'en cas de persistance des symptômes pendant plus de deux ans ou en cas d'échec des mesures non médicamenteuses. Une prise en charge psychologique (peu intensive) peut toutefois être envisagée.

- Cette recommandation repose notamment sur les guidelines de NICE (*National Institute for Health and care Excellence*) et du NHG (*Nederlands Huisartsen Genootschap*) qui affirment que les antidépresseurs ont peu ou pas d'effet chez les patients présentant des symptômes peu sévères et qu'ils sont associés à des effets indésirables.
- Les mesures générales non médicamenteuses sont: apporter un soutien au patient aussi bien qu'à sa famille et aux personnes concernées (p.ex. en les informant), être attentif à l'hygiène du sommeil, suivre activement le rythme journalier du patient et discuter avec lui comment structurer et planifier ses activités.

Dépression modérée à sévère

Chez les patients présentant une dépression modérée à sévère, et particulièrement en cas de dépression sévère, il est recommandé d'associer aux mesures générales non médicamenteuses un traitement par un antidépresseur et une psychothérapie (une thérapie comportementale cognitive étant le premier choix). L'utilisation des antidépresseurs s'accompagne d'un effet placebo important, mais dans les dépressions sévères, la différence entre l'effet lié à l'antidépresseur et l'effet placebo est claire.

- La recommandation d'associer, en cas dépression modérée à sévère, un traitement médicamenteux à une psychothérapie, repose notamment sur les avis de NICE et du KCE qui concluent que l'effet obtenu est plus important avec l'association d'un traitement médicamenteux et d'une psychothérapie. Par contre, chez les personnes souffrant de dépression s'accompagnant de dysfonctionnements sociaux sévères, le NHG-Standaard conseille de commencer le traitement par un antidépresseur ou par une psychothérapie et de ne passer à la combinaison de ces deux traitements qu'en cas d'échec.
- Les mesures générales non médicamenteuses sont: apporter un soutien au patient aussi bien qu'à sa famille et aux personnes concernées (p.ex. en les informant), être attentif à l'hygiène du sommeil, suivre activement le rythme journalier du patient et discuter avec lui comment structurer et planifier ses activités.
- En ce qui concerne la psychothérapie, la thérapie comportementale cognitive est recommandée comme premier choix, mais d'autres options sont la thérapie de couple, la thérapie de résolution des problèmes (p*roblem solving therapy*) et la thérapie psychodynamique de courte durée.

Choix du traitement médicamenteux

Antidépresseurs

- En termes d'efficacité, aucune différence claire n'a pu être mise en évidence entre les différents types d'antidépresseurs. Lorsqu'un antidépresseur est indiqué, le choix se fera en première ligne entre un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) et un antidépresseur tricyclique (ATC), en fonction des effets indésirables potentiels, des éventuelles comorbidités et interactions médicamenteuses, et des antécédents du patient. Concernant les personnes âgées, voir plus loin.
- *ISRS*: en termes d'efficacité, il n'y a pas suffisamment de preuves pour privilégier, en première ligne,

un ISRS par rapport à un autre. Avec les ISRS, la dose initiale est en principe la même que la dose d'entretien habituelle, mais en débutant à dose plus faible, on limite les effets indésirables. [N.d.l.r.: en cas de réponse insuffisante, la dose d'entretien peut être augmentée, souvent en concertation avec le médecin de deuxième ligne.]. Les principaux effets indésirables des ISRS consistent en des troubles gastro-intestinaux, neurologiques etpsychiques (insomnie, anxiété, agitation, troubles du comportement, tremblements), une hyponatrémie (surtout en cas d'association avec des diurétiques), des saignements (principalement gastro-intestinaux et en cas d'association avec des antithrombotiques, des AINS ou de l'acide acétylsalicylique), des troubles sexuels et un syndrome sérotoninergique (qui survient presque exclusivement si l'ISRS est associé à un autre médicament sérotoninergique). La paroxétine a des effets anticholinergiques, le (es)citalopram peut provoquer un allongement de l'intervalle QT.
Pour les effets indésirables des ISRS, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments: voir chapitre 10.3. (effets indésirables communs à tous les antidépresseurs) et chapitre 10.3.1.1. (effets indésirables spécifiques aux ISRS).

- *ATC*: en termes d'efficacité, il n'y a pas de preuves pour privilégier, en première ligne, un ATC par rapport à un autre. Un traitement avec un ATC doit être instauré progressivement, et la dose doit être augmentée jusqu'à atteindre la dose d'entretien. La dose d'entretien des ATC est plus faible dans la pratique ambulatoire que chez les patients hospitalisés. Les principaux effets indésirables des ATC consistent en une prise de poids, des effets anticholinergiques, des effets cardio-vasculaires (hypotension, tachycardie, arythmies: prudence chez les personnes âgées !) et des troubles sexuels. L'amitriptyline est sédative, alors que la nortriptyline est plutôt stimulante. En cas de surdosage, les ATC, plus que les ISRS et la plupart des autres antidépresseurs, provoquent certains problèmes, parfois accompagnés d'arythmies fatales: les ATC sont donc contre-indiqués en première ligne en présence d'un risque suicidaire important. Pour les effets indésirables des ATC, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments: voir chapitre 10.3. (effets indésirables communs à tous les antidépresseurs) et chapitre 10.3.2.1. (effets indésirables spécifiques aux ATC).
- *Antidépresseurs appartenant à d'autres classes que les ISRS et les ATC* (tels que les IMAO): selon la directive, ce ne sont pas des médicaments de premier choix pour la prise en charge de la dépression en première ligne ; ils ne présentent pas de bénéfice par rapport aux ISRS ou aux ATC, ou présentent davantage d'effets indésirables.
- Une réponse au traitement antidépresseur est généralement observée 2 à 6 semaines après l'instauration du traitement.
- Pour prévenir les récidives, il est recommandé, en cas de bonne réponse au traitement, de poursuivre le traitement médicamenteux pendant au moins 6 mois, et pendant au moins deux ans chez les patients présentant un risque élevé de récidives.
- Vu le risque de symptômes de sevrage (troubles du sommeil, agitation, anxiété, ...), il est préférable d'arrêter progressivement les antidépresseurs sur une période d'au moins 4 semaines. Le risque de symptômes de sevrage est d'autant plus élevé que la durée de traitement est longue. Il n'est pas clair si ce risque est plus élevé avec les substances à demi-vie courte (p.ex. la paroxétine). En cas de symptômes de sevrage sévères, il peut s'avérer nécessaire de reprendre le traitement antidépresseur ou d'augmenter à nouveau la dose.

Benzodiazépines

En cas de dépression accompagnée d'anxiété ou d'agitation, il peut être utile dans des cas exceptionnels, d'associer brièvement une benzodiazépine au début du traitement antidépresseur. Lorsqu'une benzodiazépine a été administrée pendant plus de deux semaines, il convient de l'arrêter progressivement vu le risque de sevrage en cas d'arrêt brutal. [Voir aussi 10.1.1. dans le Répertoire].

Antipsychotiques

Les antipsychotiques n'ont pas de place dans la prise en charge de la dépression en première ligne. L'association d'un antipsychotique avec un antidépresseur n'a qu'un effet positif limité et expose à un risque important d'effets indésirables. [Voir aussi 10.2. dans le Répertoire].

Dépression chez la personne âgée

Vu le risque élevé d'effets indésirables cardiaques et anticholinergiques associé aux ATC chez la personne âgée, un ISRS sera privilégié, sauf chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou présentant un risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale, chez lesquels on privilégiera un ATC, de préférence la nortriptyline, dont les effets indésirables anticholinergiques et le risque d'hypotension orthostatique sont moins importants que l'amitriptyline. Chez les patients âgés présentant une comorbidité sévère ou âgés de plus de 80 ans, il est recommandé de débuter le traitement à dose réduite (moitié de la dose habituelle). Le délai nécessaire pour observer une réponse peut aller jusqu'à 12 semaines.

Une méta-analyse

Résumé

Une méta-analyse en réseau récente (*The Lancet*) a étudié l'efficacité et l'acceptabilité (évaluée en fonction du taux d'abandon) de 21 antidépresseurs dans le traitement de la dépression majeure chez l'adulte (*major depressive disorder*, dont le diagnostic s'appuie sur des critères diagnostiques standard). Il s'agissait de 2 ATC et 19 antidépresseurs appartenant aux autres classes. La méta-analyse confirme que dans les études randomisées menées auprès de patients atteints d'une dépression majeure sévère, les antidépresseurs sont plus efficaces que le placebo, et elle révèle des différences d'efficacité et d'acceptabilité d'un antidépresseur à l'autre. Comme dans des analyses précédentes, on remarquera un certain nombre de problèmes et de limites: d'un côté, la qualité et le niveau de preuve tout au plus moyens des études, d'un autre côté, les résultats peu extrapolables en raison de la conception des études (incluant principalement des patients atteints d'une dépression majeure sévère, études de courte durée, ...). Les études randomisées disponibles et leurs méta-analyses laissent de nombreuses questions sans réponse en ce qui concerne la meilleure prise en charge d'un patient dans la pratique quotidienne.

Le 21 février 2018, *The Lancet* a publié en ligne les résultats d'une méta-analyse en réseau sur l'efficacité et l'acceptabilité (évaluée en fonction du taux d'abandon) de 21 antidépresseurs (2 ATC et 19 antidépresseurs appartenant aux autres classes) dans le traitement de la dépression majeure chez l'adulte.[3,4]

- Une méta-analyse en réseau utilise principalement une méthode de comparaison indirecte. En l'absence d'études comparatives directes entre les différents antidépresseurs, ces médicaments sont comparés indirectement les uns aux autres à partir d'études ayant chacune évalué un antidépresseur en particulier par rapport à un placebo.
- Dans les études incluses, le diagnostic de "dépression majeure" (*major depressive disorder*) a été posé sur base des critères diagnostiques standard (notamment le DSM-IV, DSM-5). La plupart des patients présentaient une dépression majeure "modérée à sévère", le score de base moyen étant de 25,7 sur l'échelle de dépression de Hamilton (17 items) [n.d.l.r.: un score de 0 à 7 est considéré comme "non dépressif" , un score de 19 à 22 est considéré comme dépression "sévère", un score de ≥ 23 comme dépression "très sévère"]. La durée médiane de traitement était de 8 semaines.
- Les investigateurs ont recherché toutes les études (publiées et non publiées) randomisées, réalisées en double aveugle et contrôlées (par placebo ou par un autre antidépresseur.
- Les critères d'évaluation primaires étaient l'efficacité (définie par le taux de réponse, c.-à-d. le nombre total de patients dont le score symptomatique avait diminué d'au moins 50% sur une échelle de dépression standardisée) et l'acceptabilité (définie par le taux d'abandon, c.-à-d. le nombre de patients ayant arrêté le traitement pour n'importe quelle raison).

– La qualité des preuves obtenues à partir des résultats variait d'un antidépresseur à l'autre, de "très faible" à "moyenne" (système GRADE). Le risque de biais a été évalué comme étant "modéré à élevé" pour 82% des études.
– Il ressort de l'analyse des études contrôlées par placebo que l'efficacité (nombre de patients dont le score avait diminué d'au moins 50% sur une échelle de dépression) de tous les antidépresseurs était supérieure à celle du placebo; les auteurs considéraient généralement l'ampleur de l'effet comme étant

"modeste". Le taux d'abandon pour quelque raison que ce soit, observé avec les nombreux antidépresseurs, ne différait pas par rapport au placebo; lorsque l'on considère uniquement le taux d'abandon en raison d'effets indésirables, tous les antidépresseurs donnaient de moins bons résultats que le placebo.
– Il ressort de l'analyse des études comparatives directes que l'efficacité et l'acceptabilité de certains antidépresseurs (tels que l'escitalopram, la mirtazapine, la paroxétine, l'agomélatine et la sertraline) étaient relativement plus grandes par rapport aux autres antidépresseurs. En revanche, l'efficacité et l'acceptabilité de la réboxétine, de la trazodone et de la fluvoxamine étaient relativement plus faibles par rapport aux autres antidépresseurs. Les auteurs de la méta-analyse ont toutefois observé peu de différences entre les différents antidépresseurs, probablement parce que les intervalles de confiance des paramètres d'efficacité étaient très larges.

Quelques commentaires[2-6]

– Il est frappant que dans cette méta-analyse, de bons résultats en termes d'efficacité et d'acceptabilité sont trouvés pour l'agomélatine, alors que plusieurs sources (indépendantes) affirment que le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine est négatif [voir Folia de janvier 2016 et Minerva[5,6].
– La méta-analyse en réseau révèle une fois encore que les études cliniques disponibles concernant les antidépresseurs chez l'adulte atteint de dépression majeure posent des problèmes. D'une part, la qualité des études est tout au plus moyenne. D'autre part, la conception des études limite la possibilité d'en extrapoler les résultats: il s'agit de populations incluant surtout des patients atteints d'une forme sévère de dépression majeure, la durée des études est courte (bien plus courte que la durée de traitement de "plusieurs mois" qui est recommandée), et le critère d'évaluation est un score symptomatique sur une échelle de la dépression et non pas, par exemple, le fonctionnement social ou professionnel à plus long terme.
– Le problème du biais de publication avec les antidépresseurs est bien connu, les études dont le résultat est négatif ou non significatif étant moins souvent publiées. Même si la méta-analyse incluait également des études non publiées, il est probable que l'on n'ait pas retrouvé toutes les études non publiées.
– Un éditorial dans le BMJ[7] signale que les conclusions de cette méta-analyse ne justifient pas l'incitation "plus de personnes doivent recevoir des antidépresseurs" dans certains médias au Royaume-Uni. Les études incluses dans la méta-analyse ne se sont pas penchées sur la question de savoir qui doit précisément bénéficier d'un traitement médicamenteux : des directives telles que celles de Domus Medica s'efforcent de répondre à cette question. L'éditorial dans le BMJ attire l'attention sur l'importance (bien connue) de l'effet placebo en cas de dépression: lors d'un traitement par un antidépresseur, la plupart des patients se sentent mieux grâce à la rémission spontanée et à l'effet placebo et non pas en raison du traitement médicamenteux.
– Les analyses de ce type ne permettent pas de se prononcer sur l'effet pour un patient déterminé. Il est difficile d'évaluer l'impact clinique dans la pratique des différences observées dans ces analyses entre les antidépresseurs. Dans la pratique quotidienne, le choix de l'antidépresseur dépendra notamment aussi des facteurs propres au patient (comorbidités, antécédents), de l'expérience du médecin avec le médicament, des effets indésirables, des interactions et du coût de l'antidépresseur, mais aussi du risque en cas de surdosage. De telles analyses ne permettent pas non plus de se prononcer quant à la place des antidépresseurs dans la prise en charge globale du patient dépressif, dans laquelle les interventions psychosociales jouent également un rôle important. On remarquera surtout que les résultats de cette méta-analyse en réseau ne peuvent pas être extrapolés aux adultes présentant des formes moins sévères de dépression, chez lesquels le rôle des antidépresseurs est remis en question.

Conclusion

La directive commentée ici conseille de ne pas prescrire systématiquement des antidépresseurs en cas de "dépression légère (à modérée)" ; ils sont en revanche indiqués en cas de "dépression modérée à sévère", auxquels cas on choisira de préférence, en première ligne, un ISRS ou un ATC. Dans la dépression modérée à sévère, une place importante doit certainement être accordée au soutien psychologique. Dès l'instauration du traitement, il convient d'être attentif aux problèmes pouvant apparaître à l'arrêt du traitement. La méta-analyse ne contredit pas la recommandation d'instaurer

systématiquement un antidépresseur en cas de formes sévères de dépression, mais elle confirme surtout que dans les études randomisées sur la dépression majeure sévère, les antidépresseurs s'avèrent supérieurs au placebo.

Note. La directive et la méta-analyse en réseau ne portent pas sur l'usage des antidépresseurs chez les enfants et les adolescents atteints de dépression. Pour aucun antidépresseur, l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent n'est suffisamment prouvée, sauf peut-être pour la fluoxétine. Par ailleurs, un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilation a été constaté chez les jeunes, surtout en début de traitement antidépresseur [voir Folia de novembre 2015].

Sources spécifiques

1 Declercq T, Habraken H, van den Ameele H, Callens J, De Lepeleire J en Cloetens H. Depressie bij volwassenen. Richtlijn van Domus Medica, via https://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/depressie.html.

2 De aanbeveling is ondersteund door SSMG, en beschikbaar in het Frans ("La dépression chez l'adulte) via http://www.ssmg.be/publications/recommandations-de-bonne-pratique

3 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2018;391:1357-66 (online 21 février 2018) (doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

4 Parikh SV en Kennedy SH. More data, more answers: picking the optimal antidepressant. The Lancet 2018;391:1333-4 (online 21 februari 2018) (doi: 10.1016/S0140-6736(18)30421-5)

5 Habraken H. Agomelatine... (editoriaal) Minerva 2012;11:105

6 Habraken H. Wat is het antidepressieve effect van agomelatine? (bref commentaire)Minerva 15/12/2014

7 McCormack J en Korownyk. Effectiveness of antidepressants. Editorials. BMJ 2018;360:k1073 (doi:10.1136/bmj.k1073)

Grossesse et allaitement: prise en charge de la constipation

La prise en charge de la constipation chez une femme enceinte ou allaitante repose principalement sur des mesures hygiéno-diététiques. Lorsque ces mesures ne sont pas suffisantes, on peut envisager un traitement par un laxatif. Les laxatifs de lest et les laxatifs osmotiques (macrogols, lactulose, lactitol et sorbitol, hormis les laxatifs à base de sels minéraux) sont les laxatifs de premier choix et peuvent être pris tout au long de la grossesse et la période d'allaitement car ne présentent aucun danger pour le fœtus ni l'enfant allaité. Le bisacodyl, le séné (laxatifs de contact) et la paraffine liquide ne sont à utiliser que ponctuellement en cas d'échec des laxatifs de lest ou osmotiques, en cas de constipation sévère, et pour une très courte période. Les laxatifs à usage rectal sont à utiliser seulement occasionnellement pour un soulagement rapide d'une constipation distale. Les laxatifs à base de sels minéraux, les autres laxatifs de contact, le linaclotide, le prucalopride et l'huile de ricin sont déconseillés pendant la grossesse et la période d'allaitement.

La prise en charge de la constipation chez une femme enceinte ou allaitante repose principalement sur des mesures hygiéno-diététiques, comme pour tout autre patient. Ces mesures consistent notamment en une hydratation suffisante, la prise de fibres alimentaires, l'exercice physique et une présentation régulière à la selle. Lorsque ces mesures ne sont pas suffisantes, un traitement par un laxatif peut être envisagé.[1] Cet article traite de la place des différents laxatifs dans le traitement de la constipation chez la femme enceinte et la femme allaitante, en faisant le point sur les données d'études animales et d'études épidémiologiques concernant leur innocuité.

Grossesse

Les changements hormonaux liés à la grossesse et la présence de fer dans les vitamines de grossesse peuvent favoriser l'apparition d'une constipation. Lorsque les mesures hygiénodiététiques (voir plus haut) s'avèrent insuffisantes, les laxatifs de lest et les laxatifs osmotiques sont le traitement de premier choix.

Laxatifs de lest

Positionnement

Les laxatifs de lest font partie du traitement de premier choix de la constipation chez une femme enceinte.[1,2] Parmi eux, on retrouve notamment le psyllium (Plantago ovata ou ispaghul) et le sterculia, enregistrés comme médicaments. Il existe de nombreux compléments alimentaires. Un apport hydrique suffisant est indispensable lors de la prise de ces médicaments. Les laxatifs de lest peuvent être utilisés tout au long de la grossesse.[1-3]

Données concernant l'innocuité

Il existe très peu de données concernant leur innocuité pendant la grossesse mais leur long recul d'utilisation et leur résorption (quasi) nulle au niveau de la muqueuse intestinale permettent d'affirmer qu'ils ne présentent aucun effet tératogène ni toxique pour le fœtus.[1-3]

Laxatifs osmotiques (hormis les laxatifs à base de sels minéraux)

Positionnement

Les macrogols, le lactulose, le sorbitol et le lactitol font partie, tout comme les laxatifs de lest, du traitement de premier choix de la constipation chez les femmes enceintes. En effet, vu leur absorption systémique négligeable et l'absence de signal de toxicité pour le fœtus, les macrogols, le lactulose, le sorbitol et le lactitol peuvent être utilisés tout au long de la grossesse.[1-4]
Le CBIP regroupe les laxatifs à base de sels minéraux à usage oral (voir 3.5.3.3. du Répertoire) dans la classe des laxatifs osmotiques. Ceux-ci ne font pas partie du traitement de premier choix et sont discutés plus loin.

Données concernant l'innocuité

On dispose de très peu d'études sur leur utilisation pendant la grossesse. Les quelques études faites chez l'animal ne montrent aucun effet tératogène ni toxique pour le foetus.[1,4] On dispose d'un long recul

d'utilisation chez les femmes enceintes avec absence de signal de toxicité pour le fœtus.[1,2,4] De plus, leur absorption systémique est négligeable et de ce fait, aucun effet systémique n'est à prévoir, tant chez la femme enceinte que chez le fœtus[1-4]

Paraffine liquide

Positionnement

La paraffine liquide est un laxatif lubrifiant. Etant donné que la paraffine liquide n'est pas résorbée, un usage ponctuel de très courte durée peut être envisageable.[1-3] Un usage prolongé est à éviter en raison du risque d'une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles.[1,3,4] De plus, la paraffine liquide peut provoquer une irritation anale, qu'il faut prendre en considération chez les femmes enceintes, plus sensibles aux problèmes hémorroïdaires.[4]

Données concernant l'innocuité

On ne dispose pas suffisamment de données pour évaluer le risque potentiel chez le fœtus.[4]

Laxatifs de contact

Positionnement

Les laxatifs de contact ne sont à utiliser qu'en dernier recours, en usage ponctuel, en cas de constipation persistante qui résiste aux laxatifs de premier choix. Pour la femme enceinte, le choix peut se porter sur le séné ou le bisacodyl. Les autres laxatifs de contact ne sont pas à recommander.

L'huile de ricin (non enregistré comme médicament mais disponible en pharmacie) est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse.[1]

Données concernant l'innocuité

Même en dehors de la grossesse, tous les laxatifs de contact exposent à un risque d'accoutumance et de dépendance et irritent la muqueuse intestinale (voir aussi chapitre 3.5.4. du Répertoire).[1]

On dispose de données rassurantes sur l'innocuité du séné pendant la grossesse.[1,2,4] Pour le bisacodyl, on dispose d'un long recul d'utilisation sans indice de tératogénicité ni d'effet toxique pour le fœtus chez l'animal.[3] Concernant les autres laxatifs de contact, on manque de données pour certains, et d'autres exposent à un risque de tératogénicité ou de toxicité pour le fœtus chez l'animal (voir **+ plus d'info**).

L'huile de ricin est abortive et stimule les contractions utérines. De plus, il existe des doutes quant à un risque de malformations congénitales.[1]

- **Bisacodyl**: on ne dispose pas d'études chez l'animal ni de données sur l'utilisation du bisacodyl chez les femmes enceintes.[1,4] Son absorption intestinale négligeable et son long recul d'utilisation ne font pas prévoir de risques pour le fœtus.[1,3] Certaines sources conçoivent une utilisation ponctuelle du bisacodyl chez la femme enceinte après échec des autres laxatifs.[3] Cependant, les RCP des spécialités sur le marché déconseillent l'utilisation du bisacodyl pendant la grossesse sans avis médical.
- **Séné:** il n'y a pas d'effet tératogène chez l'animal [1] ni d'augmentation du risque de malformations congénitales.[1,4] Les données concernant l'exposition des femmes enceintes au séné sont nombreuses et rassurantes.[2] Cependant, les RCP des deux spécialités sur le marché déconseillent l'utilisation du séné pendant la grossesse.
- **Picosulfate:** il n'y a pas d'effet tératogène chez l'animal mais on ne dispose d'aucune donnée chez la femme enceinte.[1]
- **Docusate:** chez l'animal, il n'y a pas d'effet tératogène mais un risque d'augmentation de la mortalité fœtale à doses élevées.[1] Il n'y a pas d'augmentation du risque de malformations congénitales.[1,3,4]
- **Cascara:** on ne dispose pas d'études chez l'animal.[1,4] Les études chez la femme enceinte sont peu nombreuses mais il n'y a probablement pas d'augmentation du risque de malformations congénitales.[1]
- **Bisoxatine:** on ne dispose d'aucune étude sur l'innocuité de la bisoxatine, ni chez l'animal, ni chez la femme enceinte.
- **Aloès:** Chez l'animal, on a observé une augmentation de la mortalité fœtale et des malformations du squelette. On ne dispose pas de données chez les femmes enceintes.[1]
- **Huile de ricin:** chez l'homme, des malformations (malformation cranio-faciale, anomalies au niveau des membres) et des effets indésirables graves (anomalies du rythme cardiaque fœtal, rupture utérine, embolies amniotiques) ont été observés.[1]

Laxatifs à usage rectal

Positionnement

Un laxatif à usage rectal peut être utilisé pour un soulagement rapide d'une constipation distale. Les suppositoires à base de glycérine sont à préférer. Il faut toutefois tenir compte du risque d'irritation anale avec les laxatifs à usage rectal, les femmes enceintes étant plus sensibles aux problèmes hémorroïdaires.[1]

Données concernant l'innocuité

Les études chez l'animal avec la glycérine ne mettent pas en évidence d'effet tératogène ou toxique pour le fœtus. On dispose de très peu de données chez les femmes enceintes mais d'un long recul d'utilisation avec la glycérine, qui semble sans danger pour le fœtus en cas d'utilisation ponctuelle de courte durée.[1-4] On manque de données pour les autres laxatifs à usage rectal (à base de docusate ou de sels minéraux).

Laxatifs à base de sels minéraux

Positionnement

Les laxatifs à base de sels minéraux à usage oral (phosphates ou sulfates) sont déconseillés pour traiter une constipation pendant la grossesse.

Données concernant l'innocuité

On manque de données concernant leur innocuité chez l'animal. Ils sont peu évalués chez la femme enceinte puisqu'ils sont principalement utilisés en préparation à un examen ou une chirurgie abdominale. Ils exposent à un risque de troubles hydroélectrolytiques importants (déshydratation, troubles de la kaliémie et de la natrémie), surtout en usage prolongé (voir aussi chapitre 3.5.3.3. du Répertoire).[1]

Linaclotide

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité du linaclotide chez les femmes enceintes. Son utilisation est déconseillée pendant toute la durée de la grossesse.[3]

Prucalopride

Le prucalopride est déconseillé pendant toute la durée de la grossesse en raison de cas d'avortements spontanés observés pendant des essais cliniques et d'une suspicion d'un risque malformatif.[1-3] Cependant, aucun lien de causalité n'a été prouvé (voir aussi chapitre 3.5.5. du Répertoire). Les données chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effet tératogène.[1]

Allaitement

Positionnement

Les recommandations sur le traitement médicamenteux de la constipation pendant la période d'allaitement sont les mêmes que pendant la grossesse : les laxatifs de lest et osmotiques (hormis les laxatifs à base de sels minéraux) sont les laxatifs de premier choix, après échec des mesures hygiéno-diététiques. La paraffine liquide et les laxatifs de contact (bisacodyl) ne peuvent être utilisés qu'en derniers recours, après échec des laxatifs de premier choix et pour un traitement de très courte durée. Pour un soulagement rapide d'une constipation distale, les suppositoires à base de glycérine peuvent être envisagés. Les laxatifs à base de sels minéraux à usage oral, le linaclotide et le prucalopride sont à déconseiller pendant la période d'allaitement.[1-3]

Données concernant l'innocuité

On dispose de très peu voire d'aucune donnée sur l'utilisation des différentes classes de laxatifs pendant la période d'allaitement.

- **Laxatifs de lest et laxatifs osmotiques (hormis les laxatifs à base de sels minéraux):** Bien que les données sur l'utilisation des laxatifs de lest et osmotiques (macrogols, lactulose, sorbitol, lactitol) pendant la période d'allaitement sont peu nombreuses, le long recul d'utilisation n'a pas mis en évidence d'indice d'effets indésirables pour l'enfant allaité.[2,3,5] De plus, étant donné leur absorption intestinale négligeable, il est peu probable que les laxatifs de lest et les laxatifs osmotiques passent dans le lait maternel.[3,5]
- **Laxatifs à base de sels minéraux:** Aucune étude chez la femme allaitante n'est disponible et ils exposent à des effets indésirables non négligeables (voir chapitre 3.5.3.3. du Répertoire), surtout en usage prolongé.[1]
- **Paraffine liquide:** on ne dispose pas de données concernant l'utilisation de la paraffine liquide pendant la période d'allaitement.[3] Un usage prolongé peut diminuer l'absorption intestinale des vitamines liposolubles et donc avoir un impact potentiel sur la qualité du lait maternel.[1,3]
- **Laxatifs de contact:** les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir définir un risque quelconque chez l'enfant allaité. Vu son absorption intestinale négligeable, aucun effet systémique n'est à prévoir avec le bisacodyl, tant pour la femme allaitante que pour l'enfant allaité. Avec les autres laxatifs de contact, le risque de diarrhée chez l'enfant allaité n'est pas à exclure puisque leur absorption intestinale et leur passage dans le lait maternel ne sont pas bien établis.[3,4] Les laxatifs de contact exposent à un risque d'accoutumance et de dépendance, et peuvent irriter la muqueuse intestinale et provoquer des troubles hydroélectrolytiques (voir aussi chapitre 3.5.4. du Répertoire).[1]
- **Linaclotide:** les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir définir un risque potentiel chez l'enfant allaité.
- **Prucalopride:** on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité du prucalopride chez l'enfant allaité.
- **Laxatifs à usage rectal:** on ne dispose pas de données sur l'utilisation des laxatifs à usage rectal pendant la période d'allaitement.[4] Cependant, selon les RCP des différentes spécialités à base de glycérol à usage rectal, il n'y a pas de résorption donc pas d'effet systémique à prévoir.

Sources

1 Patientes enceintes constipées. La Revue Prescrire 2013, 33 : 629-636.

2 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), viahttps://lecrat.fr/ (consulté pour la dernière fois le 07/03/2018)

3 Lareb, via https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Laxantia en https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Laxantia1 (consulté pour la dernière fois le 07/03/18)

4 A *Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th edition: Gerald G Briggs BPharm, Roger K Freeman MD.: version électronique.

5 LactMed, via https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm (consulté pour la dernière fois le 07/06/18).

Bon à savoir

Prescription électronique pas encore obligatoire au 1er juin 2018

L'entrée en vigueur de la prescription électronique obligatoire qui avait été prévue pour le 1er juin 2018 par l'INAMI [voir BAS 7 décembre 2017] a été différée, la procédure juridique pour instaurer l'obligation légale n'étant pas encore finalisée. En attendant la publication de l'arrêté, la prescription électronique est toutefois fortement encouragée. Pour plus d'informations, voir Nouvelles INAMI 28 mai 2018.

Source spécifique

http://www.riziv.fgov.be/fr/nouvelles/Pages/prescription-electronique-20180528.aspx#.Ww-2Ru6FNEY

Informations récentes juin 2018

Nouveautés en première ligne
- ibuprofène + codéine
- alprostadil crème
- Hedera helix

Nouveautés en médecine spécialisée
- sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir
- carmin d'indigo

Suppressions
- lithium succinate + zinc
- Echinacea purpurea + Serenoa repens
- malathion

Autres modifications
- vaccin diphtérie + tétanos + coqueluche

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en première ligne

ibuprofène + codéine

Une nouvelle spécialité associant ibuprofène 400 mg + codéine 30 mg (**Brufen Codéine®**, chapitre 8.3.2) est mise sur le marché. Elle a pour indication les douleurs légères à modérées chez l'adulte, non soulagées par le paracétamol ou l'ibuprofène. De petites études anciennes pour des indications diverses (principalement en post-opératoire) ont montré un bénéfice de l'association par rapport au placebo ou à l'ibuprofène seul. Les propriétés pharmacocinétiques des deux principes actifs sont similaires (pic plasmatique et temps de demi-vie). Les effets indésirables attendus, contre-indications et précautions d'emploi sont ceux des deux molécules. Le CBIP est d'avis que la place d'une telle association n'est pas claire et que son usage devrait être limité dans le temps. En cas de douleur, l'utilisation de préparations à un seul principe actif est à préférer. L'association de codéine à l'ibuprofène pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Une attention particulière doit être accordée aux personnes âgées, chez qui le risque de saignements digestifs dus à l'ibuprofène et le risque de constipation, sédation et confusion dues à la codéine est augmenté. La prudence est conseillée en cas d'insuffisance rénale, cardiaque et/ou hépatique .[1] Le prix est de 9,25€ pour 30 comprimés.

alprostadil crème

La spécialité alprostadil en crème urétrale (**Vytaros®**, chapitre 7.3.3) est de nouveau sur le marché après en avoir été retirée en 2016. Elle a pour indication la dysfonction érectile et s'applique sous forme de crème au niveau du méat urétral. Des effets indésirables locaux peuvent survenir : priapisme, réactions de type brûlure, picotement. Ses contre-indications sont le risque de priapisme (drépanocytose, leucémie, myélome multiple…), une malformation pénienne, l'hypotension, l'infarctus du myocarde, les syncopes, le risque de thrombose ou une infection locale. Le prix est de 52€ pour 4 doses.

Hedera helix

Hedera helix (extrait sec de feuille de lierre) (**Pulmocap Hedera®**, chapitre 4.2.2.4), est un nouveau sirop mucolytique et expectorant. L'utilité des mucolytiques et expectorants en cas de toux avec expectorations ou en prévention des exacerbations aiguës de BPCO n'est pas prouvée. Comme tous les médicaments de cette classe, l'Hedera helix est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans. Le prix est de 11,96€ pour 200ml.

Nouveautés en médecine spécialisée

sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir

L'association voxilaprévir + sofosbuvir + velpatasvir (**Vosevi®▼**, chapitre 11.4.5) est une nouvelle association d'antiviraux à action directe contenant un nouveau principe actif (voxilaprévir). Elle a pour indication l'hépatite C chronique. Des études versus placebo chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement ou n'ayant pas répondu à un traitement préalable par antiviraux à action directe ont montré un taux d'éradication virale de plus de 90%. Ces résultats sont obtenus déjà après 8 semaines de traitement chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement et après 12 semaines chez des patients ayant déjà reçu un autre traitement. L'EMA a autorisé la mise sur le marché de ce médicament parce qu'il pourrait permettre une durée de traitement plus courte qu'avec les autres antiviraux à action directe (8 semaines au lieu de 12 semaines). Mais la FDA est d'avis que le traitement de 8 semaines n'est pas indiqué vu des données comparatives montrant que cette nouvelle association n'est peut-être pas aussi efficace pour une durée de 8 semaines que l'association sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®) prise pendant 12 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, nausées, diarrhées, myalgies et augmentation de la bilirubine totale. Les antiviraux à action directe exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses, entre autres via les CYP et la P-gp. L'utilisation concomitante de rosuvastatine, dabigatran ou d'éthinylestradiol (par voie orale ou anneau vaginal) est contre-indiquée, ainsi que la prise concomitante d'inducteurs puissants de la P-gp ou d'isoenzymes CYP. Des cas de bradycardies sévères ayant été rapportés lors de la prise d'amiodarone, il est déconseillé d'associer les deux traitements. Un risque de réactivation de l'hépatite B a été observé lors de l'utilisation d'autres antiviraux à action directe [voir Folia mars 2017]. Ce risque n'est pas connu pour le Vosevi®. L'EMA a demandé à la firme de mener des études supplémentaires chez des patients ayant eu un carcinome hépatocellulaire, des données antérieures avec d'autres antiviraux à action directe suggérant un risque de récidive précoce suite au traitement. Comme pour les autres antiviraux à action directe, l'efficacité sur les complications de l'hépatite C et l'innocuité à long terme ne sont pas encore établies. Vu le coût très élevé, l'utilisation de ces médicaments est actuellement restreinte. La posologie est de 1 co/j pendant 8 à 12 semaines. Le prix pour 8 semaines de traitement est de 38404€.[2,3,4,5]

carmin d'indigo

Le carmin d'indigo (**Carmin d'indigo Serb®**, chapitre 19.4) est un nouvel agent de diagnostic per-opératoire.

Suppressions

lithium succinate + zinc

L'association succinate de lithium + sulfate de zinc (**Efalith®**, chapitre 15.12.), un médicament utilisé en application locale dans la dermatite séborrhéique, est retirée du marché.

Echinacea purpurea + Serenoa repens

L'association Echinacea purpurea + Serenoa repens (**Urgenin®**, chapitre 7.4.) est retirée du marché. Cette association était utilisée sans arguments dans les troubles mictionnels associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme, et dans les cystalgies et l'instabilité vésicale chez la femme. La prise en charge de l'hypertrophie de la prostate et de l'incontinence urinaire est discutée dans les Fiches de Transparence (Troubles mictionnels chez l'homme (HBP) et Incontinence urinaire)

malathion

Le malathion (**Prioderm®**, chapitre 15.1.5), un médicament utilisé dans la pédiculose, est retiré du marché. Pour le traitement de la pédiculose, il ne reste sur le marché, enregistré comme médicament, que l'association malathion 0,5%+ perméthrine 1% + pipéronyle butoxyde 4%. Cette association est déconseillée en raison du risque de résistances et de toxicité. La diméticone et l'élimination mécanique par la "méthode du peigne mouillé" sont efficaces et sont les premiers choix, en raison de leur efficacité, non-toxicité et absence de risque de résistance. [6] L'usage de médicaments en prévention de la pédiculose est inutile et déconseillé.

Autres modifications

vaccin diphtérie + tétanos + coqueluche

Changement à partir du 1er juillet 2018 concernant les vaccins mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande : pour la **vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche des adolescents** (14 à 16 ans) **et des adultes** (rappels tous les 10 ans, femmes enceintes, vaccination "cocoon", professionnels de la petite enfance), le **Triaxis®** est utilisé au lieu du Boostrix®. Tout comme le vaccin Boostrix®, Triaxis® contient une quantité réduite d'anatoxines diphtérique et tétanique et d'antigènes de *Bordetella pertussis*. Triaxis® est uniquement disponible par le biais de la Communauté flamande, et ne peut être obtenu en pharmacie. Au sein de la Fédération Wallonie-Bruxelles, Boostrix® continue d'être mis à disposition gratuitement pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche des adolescents et des femmes enceintes.

Sources spécifiques

1 Rapport public d'évaluation Antarène Codéine®, Affsaps, http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/280c0fe40a2c9cc2ddb4a78f708ae5fa.pdf

2 Maryvet end Vosevi-two new combinations for chronic HCV infection. Med Lett Drugs Ther. 2017 Oct 9;59(1531):166-70. https://secure.medicalletter.org/TML-article-1531b

2 NEMJ, Bourlière et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613512?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

3 EMA European public assessment report Vosevi http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004350/WC500235376.pdf

4 Vosevi® RCP http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf

5 "Pédiculose du cuir chevelu" Rev Prescrire 2017 ; 37 (402) : 291-293. http://www.prescrire.org/Fr/018DA5FD82524C1869DFDA33AE03E0AE/Download.aspx

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Fébuxostat: des doutes concernant la sécurité cardio-vasculaire subsistent après publication de l'étude CARES

Des doutes existent depuis longtemps concernant la sécurité cardio-vasculaire du médicament contre la goutte fébuxostat. Dans une étude post-marketing à ce sujet publiée récemment (CARES), il n'y avait pas de différence au niveau du critère d'évaluation cardio-vasculaire primaire (composé) entre le fébuxostat et l'allopurinol, mais lors de l'analyse des critères d'évaluation individuels, on a constaté une augmentation de la mortalité totale et cardio-vasculaire avec le fébuxostat. Bien qu'il n'y ait pour l'instant aucune explication pour cette augmentation du risque, ces constatations renforcent la conclusion selon laquelle, si l'on décide d'instaurer un traitement par un inhibiteur de la xanthine-oxydase chez des patients atteints de goutte, le fébuxostat n'est qu'un deuxième choix, après l'allopurinol.

Dans les Folia de janvier 2018, le rapport bénéfice/risque de l'inhibiteur de la xanthine-oxydase fébuxostat (Adenuric®) a été évalué 5 ans après sa commercialisation avec comme conclusion : "*Le CBIP estime que le fébuxostat, même après 5 ans, n'est toujours qu'un deuxième choix en cas de goutte, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'allopurinol… Le risque de réactions d'hypersensibilité et le profil d'innocuité cardio-vasculaire restent des points qui méritent une attention particulière*." En ce qui concerne l'innocuité cardio-vasculaire, il a été fait référence à deux études post-marketing (CARES et FAST) dont les résultats n'étaient pas encore connus à l'époque. Les résultats de l'étude CARES dont la réalisation a été exigée par la *Food and Drug Administration* américaine et sponsorisée par le fabricant, ont été entre-temps publiés.[1] Cette étude de non infériorité randomisée en double aveugle chez 6.190 patients atteints de goutte et présentant une comorbidité cardio-vasculaire importante, a comparé le fébuxostat avec allopurinol et avait comme critère d'évaluation primaire composé : 'mort cardio-vasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non fatal, ou angor instable avec revascularisation urgente'. Après un suivi médian de 32 mois, l'incidence du critère d'évaluation primaire (environ 10% dans les deux groupes) ne différait pas entre les deux groupes (le fébuxostat était donc "*non inférieur*"). Par contre, l'analyse des critères d'évaluation individuels a montré une augmentation de la mortalité totale dans le groupe fébuxostat, par une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire [risque relatif 1,34; IC à 95%: 1,03 à 1,73]. Les investigateurs n'ont pas pu trouver d'explication à cette constatation.

Conclusion du CBIP. Les résultats de l'étude CARES renforcent l'affirmation selon laquelle, lorsqu'on décide d'instaurer un traitement par un inhibiteur de la xanthine-oxydase chez un patient atteint de goutte, le fébuxostat est un deuxième choix, après l'allopurinol [concernant la goutte, voir aussi Répertoire chapitre 9.3. et fiche de Transparence "Goutte"].

Sources spécifiques

1 White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med 2018;378:1200-10 (doi:10.1056/NEJMoa1710895)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.