FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2019

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Top 25 des médicaments dans les dépenses en soins ambulatoires de l'INAMI en 2017

FOCUS

Nouveautés 2013: état de la question 5 ans plus tard

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

PHARMACOVIGILANCE

Opioïde + benzodiazépine (ou Z-drug): combinaison avec conséquences potentiellement graves

Des avertissements récents concernant les conséquences potentiellement graves d'une utilisation concomitante d'un opioïde et d'une benzodiazépine, rappellent que ces classes de médicaments doivent être prescrites avec la prudence requiseet que la combinaison de ces produits doit être évitée autant que possible.

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Comme les années précédentes, nous revenons dans le numéro des Folia de janvier sur les médicaments lancés sur le marché il y a 5 ans de cela, pour autant qu'ils aient un impact dans la pratique générale. A nouveau, force est de constater que la plupart des nouveaux médicaments dont il est question contribuent peu à la satisfaction de besoins thérapeutiques réels. Nous constatons par ailleurs que, même cinq après leur commercialisation, les données d'études disponibles sont souvent insuffisantes pour permettre un positionnement précis de ces nouveaux médicaments par rapport aux autres options thérapeutiques existantes.

La publication annuelle du top 25 des médicaments dans les dépenses en soins ambulatoires de l'INAMI donne toujours matière à réflexion. Il appartient à toute personne portant la responsabilité du choix d'un médicament pour un patient, de tenir compte également de l'impact financier de son choix (pour le patient et pour la communauté). Le top 25 peut être une source d'inspiration à cet effet.

Vu l'utilisation croissante d'opioïdes, surtout dans les douleurs chroniques non cancéreuses, et l'utilisation encore bien trop fréquente des benzodiazépines, l'usage concomitant de ces deux groupes est une réalité qui est loin d'être exceptionnelle. Or, les risques graves liés à cette association ne sont souvent pas suffisamment reconnus.

Focus

Nouveautés 2013: état de la question 5 ans plus tard

Le présent article propose une mise à jour des connaissances concernant le profil d'efficacité et d'innocuité d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2013. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés :

cliquez ici pour aller directement à l'article

Pravastatine + fénofibrate (Pravafenix®)
Le CBIP estime que l'association (fixe) statine-fibrate n'a qu'une place limitée dans la prise en charge des dyslipidémies, son efficacité n'étant pas suffisamment étayée sur des critères d'évaluation forts en comparaison avec une statine en monothérapie, et en raison du risque accru d'effets indésirables.

Huile de menthe poivrée (Tempocol®)
Le CBIP estime que l'huile de menthe poivrée est une option thérapeutique sûre pour le traitement symptomatique des spasmes du syndrome du côlon irritable (*irritable bowel syndrome*: IBS) en cas d'efficacité insuffisante des mesures hygiéno-diététiques. Son profil de sécurité semble meilleur que celui des autres antispasmodiques.

Glycopyrronium (Seebri®)
Le CBIP estime que le glycopyrronium n'apporte pas de plus-value par rapport aux autres anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) à inhaler dans le traitement de la BPCO. En association avec un β_2-mimétique à longue durée d'action (LABA), il semble plus efficace sur les exacerbations et la qualité de vie qu'une association corticostéroïde inhalé (CSI) + LABA. La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) n'a pas montré de plus-value par rapport à un LAMA seul ou une bithérapie (CSI + LABA ou LAMA + LABA).

Lixisénatide (Lyxumia®)
Le CBIP est d'avis que le lixisénatide ne présente pas de plus-value par rapport aux autres médicaments de la classe thérapeutique des incrétinomimétiques (analogues du GLP-1).

Ulipristal (Esmya®)
Le CBIP est d'avis que l'ulipristal (Esmya®) en traitement à court terme dans la prise en charge préopératoire des fibromes utérins n'apporte pas de plus-value par rapport aux analogues de la gonadoréline, et que les récentes mises en garde quant à un risque hépatique rare mais sérieux est préoccupant. Dans la prise en charge des fibromes chez des femmes non éligibles à la chirurgie, la balance bénéfice/risque de l'usage prolongé de l'ulipristal est défavorable. L'usage de l'ulipristal dans le cadre de la contraception d'urgence (Ellaone®) n'est pas discuté ici.

Diénogest en monopréparation (Visannette®) et en association à l'éthinylestradiol (Louise®)
Le CBIP est d'avis que rien ne prouve la supériorité du diénogest dans l'endométriose, en termes d'efficacité et d'innocuité, par rapport aux autres progestatifs plus anciens et moins chers, pour lesquels on dispose d'une plus longue expérience. Même l'association monophasique diénogest + éthinylestradiol ne donne pas de bénéfice supplémentaire dans la contraception; le premier choix reste, pour la plupart des femmes, une association estroprogestative monophasique contenant une faible dose d'éthinylestradiol et un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate).

Mirabégron (Betmiga®)
Le CBIP est d'avis que le mirabégron n'apporte pas de plus-value par rapport aux anticholinergiques dans l'hyperactivité vésicale avec incontinence urinaire (incontinence d'urgence). Il présente un risque d'effets indésirables cardio-vasculaires potentiellement graves et est plus coûteux que la plupart des anticholinergiques. Depuis sa commercialisation, de nouvelles contre-indications ont été émises, suite à la notification de crises hypertensives et d'AVC.

Dapoxétine (Priligy®)
Le CBIP estime que, même cinq ans après la commercialisation, le rapport bénéfice/risque de la dapoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ayant comme seule indication le traitement « à la demande » de l'éjaculation précoce, reste très douteux : compte tenu de son efficacité limitée, du coût élevé et des effets indésirables et interactions possibles.

Bazédoxifène (Conbriza®)
Le CBIP estime que le bazédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, n'est pas supérieur au raloxifène. Aucun de ces deux médicaments ne constitue un premier choix dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Ces 5 dernières années, nous n'avons trouvé aucune nouvelle donnée qui modifierait cet avis.

Ciclopirox (Myconail®, Mycosten®)

Le CBIP estime que le ciclopirox sous forme de vernis à ongles est une option thérapeutique sûre pour traiter l'onychmycose distale des pieds sans atteinte de la matrice unguéale. Néanmoins, une guérison clinique n'est pas toujours constatée malgré une éventuelle guérison mycologique. Le ciclopirox sous forme de crème est un traitement efficace pour la dermatite séborrhéique du visage. Dans ces indications, et depuis sa commercialisation il y a 5 ans, il n'existe pas de données comparatives suffisantes pour positionner le ciclopirox par rapport aux autres traitements locaux ou systémiques.

Aflibercept (Eylea®)

Le CBIP est d'avis que, dans le cadre du traitement des diverses maladies rétiniennes, l'aflibercept, un inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire, n'est supérieur au ranibizumab que dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique s'accompagnant d'une baisse prononcée de l'acuité visuelle.

Bromhydrate de scopolamine(Scopolamine HBr Sterop®)

Le CBIP estime que le bromhydrate de scopolamine, sous forme injectable, peut être utilisé dans le cadre des indications du RCP (traitement des râles agoniques en soins palliatifs et prémédication avant anesthésie ou examen médical pour réduire les sécrétions salivaires). Les effets indésirables anticholinergiques fréquents incitent à la prudence. Il n'y a pas de preuves solides démontrant sa supériorité, dans les râles agoniques, par rapport à l'absence de traitement.

Pravastatine + fénofibrate (Pravafenix®): chapitre 1.12.8.

La spécialité Pravafenix®, association fixe d'une statine (pravastine 40 mg) et d'un fibrate (fénofibrate 160 mg), a été lancée sur le marché en 2013, et est proposée chez des patients à haut risque cardio-vasculaire présentant une dyslipidémie mixte caractérisée par des taux élevés de triglycérides et des taux faibles de HDL-cholestérol, chez lesquels le taux de LDL-cholestérol est contrôlé de manière adéquate par 40 mg de pravastatine. L'efficacité de l'association (fixe) statine-fibrate, en comparaison avec une statine en monothérapie, n'avait été démontrée jusqu'alors que dans des études randomisées sur des critères d'évaluation intermédiaires (diminution des triglycérides, augmentation du HDL-cholestérol), aucune étude sur des critères d'évaluation forts (tels que mortalité ou morbidité cardio-vasculaire) n'était disponible à ce moment-là. Il n'est pas démontré que la réduction de l'hypertriglycéridémie par des médicaments ait un effet positif sur les maladies cardio-vasculaires. Depuis le lancement sur le marché, aucune nouvelle étude n'a été réalisée, et l'efficacité de la thérapie combinée statine-fibrate reste donc insuffisamment étayée sur des critères d'évaluation forts. Pour cette raison, et en raison du risque accru d'effets indésirables (en particulier une toxicité musculaire), les dernières directives ne recommandent pas l'association statine-fibrate, ou ne la recommandent qu'à un groupe très limité de patients [1-3]. **Le CBIP conclut** que l'association (fixe) statine-fibrate n'a qu'une place très limitée dans la prise en charge des dyslipidémies.

La directive du NICE[2] déconseille l'utilisation concomitante d'une statine et d'un fibrate. Selon la directive américaine[3] récemment révisée, il n'y a plus de place pour l'association de fibrates à un traitement par statine. La directive européenne[1] estime que l'association de fénofibrate à une statine peut être envisagée chez des patients à haut risque cardio-vasculaire dont le taux de triglycérides dépasse 200 mg/dL sous une statine en monothérapie. Ces recommandations ne reposent que sur des opinions d'experts.

Huile de menthe poivrée (Tempocol®): chapitre 3.2.4.

L'huile de menthe poivrée est utilisée comme antispasmodique dans le syndrome du côlon irritable (*irritable bowel syndrome* : IBS). Elle est efficace versus placebo, mais il n'existe pas d'études comparant directement les différents spasmolytiques. L'huile de menthe poivrée présente moins d'effets indésirables que les spasmolytiques anticholinergiques. **Le CBIP conclut** que ce médicament peut être proposé comme traitement symptomatique si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes.

Indications initiales et actuelles

L'huile de menthe poivrée est indiquée comme antispasmodique dans les spasmes légers du tractus gastro-intestinal, les flatulences et les douleurs abdominales chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 8 ans. Elle était auparavant enregistrée comme complément alimentaire et a été enregistrée en 2013 comme médicament selon la procédure du *well established use* [voir Folia avril 2011].

Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

- Depuis sa commercialisation, différentes publications ont confirmé l'efficacité de l'huile de menthe poivrée versus placebo pour soulager les symptômes du syndrome du côlon irritable (*irritable bowel syndrome*: IBS). Il n'existe pas d'études comparant

l'efficacité des différents antispasmodiques utilisés dans cette indication (mébévérine, alvérine etc). Selon différentes recommandations, l'huile de menthe poivrée fait partie des premiers choix pour le traitement des symptômes de type spasmes dans le syndrome du côlon irritable, si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes.[1-3]
- L'huile de menthe poivrée présente peu d'effets indésirables mais peut provoquer ou augmenter les plaintes de pyrosis ou de reflux, en particulier chez les patients ayant des antécédents. Des céphalées, sensations de brûlure péri-anale ou des réactions allergiques parfois graves ont été décrites.
- L'huile de menthe poivrée présente moins d'effets indésirables que les antispasmodiques anticholinergiques.

Positionnement et avis du CBIP

L'huile de menthe poivrée est utilisée comme antispasmodique en particulier dans le syndrome du côlon irritable. Elle est efficace versus placebo et présente moins d'effets indésirables que les autres spasmolytiques (anticholinergiques). Pour ces raisons, le CBIP estime que l'huile de menthe poivrée est une option thérapeutique si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes. Cependant, des études comparant l'efficacité des différents antispasmodiques font défaut.

Glycopyrronium (Seebri®, chapitre 3.2.4.), associée à l'indacatérol (Ultibro®, chapitre 4.1.3.), associé au formotérol et à la béclométhasone (Trimbow®, chapitre 4.1.6.)

Le glycopyrronium est un anticholinergique à inhaler à longue durée d'action (LAMA), utilisé en traitement continu dans la BPCO. Associé à un β_2-mimétique à inhaler à longue durée d'action (LABA), il semble être plus efficace qu'une association corticostéroïde inhalé (CSI) + LABA, avec moins de risques de pneumonie. En trithérapie, les données actuelles ne montrent pas de plus-value par rapport à un LAMA, une association LAMA + LABA ou CSI + LABA. Son profil de sécurité est celui des anticholinergiques. Son usage est déconseillé chez les patients présentant une pathologie cardiaque : troubles du rythme ou maladie ischémique.
Comme en 2013, **le CBIP conclut** qu'il n'apporte pas de plus-value par rapport aux autres anticholinergiques à longue durée d'action.

Indications initiales et actuelles

- Le glycopyrronium est un anticholinergique à inhaler à longue durée d'action (LAMA), commercialisé en monothérapie en 2013 comme traitement bronchodilatateur pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- Depuis lors, il a aussi été commercialisé en association fixe avec l'indacatérol (LABA), pour la même indication [voirInformation récentes octobre 2014].
- Récemment, il a aussi été commercialisé en trithérapie en association fixe avec le formotérol (LABA) et la béclométhasone (CSI), pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère, chez les adultes traités de façon non satisfaisante par une association CSI + LABA [voir info récente avril 2018].
- Pour plus d'infos sur le traitement symptomatique et d'entretien de la BPCO stable, voir Folia juin 2018.

Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

- Le glycopyrronium est efficace versus placebo sur des critères spirométriques et certains critères cliniques, mais il ne montre pas de plus-value par rapport aux autres anticholinergiques à inhaler. Les conclusions du CBIP pour le glycopyrronium en monothérapie ne diffèrent pas par rapport à 2013 : sa plus-value par rapport aux autres anticholinergiques n'est pas démontrée.[1-4]
- Le glycopyrronium est aussi commercialisé en association fixe avec l'indacatérol, un β_2-mimétique à longue durée d'action (LABA). Comparée à un LAMA seul, ou à une autre association LABA + LAMA, cette association ne montre pas de plus-value cliniquement intéressante. Cette association a aussi été comparée à une association CSI + LABA, avec des résultats en sa faveur pour certains critères cliniques : qualité de vie et exacerbations, mais sans différence pour les exacerbations sévères ou la mortalité. Le nombre de pneumonies était moindre pour l'association LAMA + LABA.
- Le glycopyrronium est aussi commercialisé depuis 2018 en trithérapie dans une association fixe avec le formotérol (LABA) et la béclométhasone (CSI). Cette association a pour indication le traitement de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par une association CSI + LABA. Différentes études ne permettent pas d'affirmer une plus-value de la trithérapie par rapport à un LAMA seul ou à une bithérapie (CSI + LABA ou LABA + LAMA) [voir aussi Folia juin 2018]. De plus, dans ces études, le taux d'exacerbations était plutôt bas (seulement 20% de patients avec au moins 2 exacerbations ou une hospitalisation dans l'année écoulée). Les patients sélectionnés sont donc plutôt du groupe B selon la classification GOLD (très symptomatiques mais à faible risque d'exacerbations), alors que la dernière recommandation GOLD 2017 positionne la trithérapie plutôt chez les patients du groupe D (très symptomatiques et à haut risque d'exacerbations). Nous ne savons toujours

pas, à l'heure actuelle, si la trithérapie est efficace dans ce groupe de patients. [12-14]
- Le profil d'effets indésirables du glycopyrronium est celui des anticholinergiques. Une étude a trouvé plus d'effets indésirables cardio-vasculaires graves chez les patients sous glycopyrronium que sous tiotropium[2]. Il est déconseillé chez les patients présentant une arythmie cardiaque, des antécédents d'infarctus du myocarde, un allongement de l'intervalle QT, une décompensation cardiaque gauche ou une maladie ischémique instable.[17, 18]

Positionnement et avis du CBIP

Comme en 2013, le CBIP estime que le glycopyrronium n'apporte pas de plus-value par rapport aux autres anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA). Associé à un β_2-mimétique à inhaler à longue durée d'action (LABA), il semble être plus efficace sur la qualité de vie et la fréquence des exacerbations qu'une association corticostéroïde inhalé (CSI) + LABA, avec moins de risques de pneumonie. En trithérapie, les données actuelles ne montrent pas de plus-value par rapport à un LAMA seul, une association LAMA + LABA ou CSI + LABA. Son profil de sécurité est celui des anticholinergiques. Son usage est déconseillé chez les patients présentant une pathologie cardiaque, notamment des troubles du rythme ou une maladie ischémique.

Lixisénatide (Lyxumia®): chapitre 5.1.6. incrétinomimétiques (analogues du GLP-1)

Les incrétinomimétiques (analogues du GLP-1), dont fait partie le lixisénatide, sont des alternatives de seconde intention chez les patients diabétiques de type 2, lorsque le contrôle glycémique est devenu insuffisant avec la metformine (ou un autre antidiabétique oral en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine). Le lixisénatide a été évalué quasi exclusivement en comparaison au placebo chez des patients insuffisamment contrôlés avec un autre traitement antidiabétique et sur des critères d'évaluation intermédiaires. Il est dès lors difficile, même 5 ans après sa commercialisation, de positionner cette molécule sur l'échiquier des différents traitements disponibles dans le diabète de type 2.
En comparaison au placebo, le lixisénatide réduit l'HbA1c et le poids corporel. Chez des patients diabétiques ayant présenté récemment un évènement coronarien, le lixisénatide n'offre aucun avantage par rapport au placebo sur le risque de complication cardiovasculaire ultérieure.
Le CBIP conclut que le lixisénatide ne présente pas de plus-value par rapport aux autres médicaments de la classe thérapeutique des incrétinomimétiques (analogues du GLP-1).

Indications initiales et actuelles

Le lixisénatide, un incrétinomimétique (analogue du GLP1), est enregistré pour le traitement du diabète de type 2 en association (bi- ou trithérapie) à des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale (c.-à-d. une insuline à durée d'action intermédiaire ou un analogue insulinique à longue durée d'action). Le lixisénatide n'est pas indiqué en monothérapie. Il est injecté 1 fois par jour en sous-cutané. Il n'y a pas eu d'extension de ses indications depuis son arrivée sur le marché il y a 5 ans.

Etat de la question concernant l'efficacité

- Le lixisénatide est la 3^{e} molécule appartenant à la classe des incrétinomimétiques (analogues du GLP-1) arrivée sur le marché. Tout comme les autres molécules de sa classe thérapeutique, lorsque la glycémie augmente après la prise d'un repas, le lixisénatide stimule la sécrétion d'insuline, inhibe la sécrétion du glucagon et ralentit la vidange gastrique.
- Il a été évalué majoritairement chez des patients diabétiques qui prennent déjà un autre traitement (antidiabétiques oraux ou de l'insuline basale), où il est plus efficace que l'ajout d'un placebo pour diminuer l'HbA1c. On montre également une réduction du poids[1].
- La comparaison entre le lixisénatide et l'exénatide, dans un design de non-infériorité, chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés sous metformine, ne permet pas d'établir de différence entre les 2 molécules (seul le contrôle glycémique est évalué)[1].
- Une étude comparant le liraglutide et le lixisénatide, chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés sous metformine, montre un bénéfice supérieur du liraglutide pour le contrôle glycémique (différence moyenne en HbA1c de 0,6%)[2].
- Il n'y a pas de données comparatives aux autres incrétinomimétiques (analogues du GLP-1), ni aux autres médicaments antidiabétiques, sur des critères cliniques (complications du diabète).
- Dans une étude randomisée contrôlée par placebo et en double aveugle avec un suivi médian de 25 mois, chez 6.068 patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu, le lixisénatide n'a pas influencé le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs (profil d'innocuité cardio-vasculaire neutre, pas de bénéfice cardio-vasculaire)[3].

Etat de la question concernant l'innocuité

- Le profil d'effets indésirables est majoritairement commun aux molécules de la classe et principalement d'ordre gastro-

intestinal [voir chapitre 5.1.6 dans le RCM].

- On rapporte une augmentation de la fréquence cardiaque[4], qui semble transitoire (quelques heures) avec les formes à courte durée d'action telles que le lixisénatide et l'exénatide, et plus prolongée avec les formes à longue durée d'action (liraglutide, dulaglutide et exénatide à libération prolongée), sans évidence d'impact négatif sur la fonction cardiaque dans les études de sécurité cardio-vasculaires publiées.
- Le GLP-1 exerce un effet de stimulation des cholangiocytes et une étude épidémiologique montre un lien entre l'usage des incrétinomimétiques (analogues du GLP-1) ou des inhibiteurs de la DPP-4 et les pathologies des voies biliaires (cholécystite, cholangite) [5]. Un risque de cholélithiase semble être confirmé dans une méta-analyse de RCT évaluant la sécurité des analogues du GLP-1 alors que les données quant au risque pancréatique sont rassurantes.[6]

Positionnement et avis du CBIP

Les incrétinomimétiques (analogues du GLP-1), dont fait partie le lixisénatide, sont des alternatives de seconde intention chez les patients diabétique de type 2, lorsque le contrôle glycémique est devenu insuffisant avec la metformine (ou un autre antidiabétique oral en cas d'intolérance ou contre-indication à la metformine). Ils diminuent l'HbA1c et le poids. Leurs effets indésirables sont majoritairement d'ordre gastro-intestinal.
Le lixisénatide a été évalué majoritairement par rapport au placebo et sur sa capacité à contrôler l'HbA1c (critère intermédiaire). Le peu de données comparatives disponibles ne permettent pas de le positionner clairement par rapport aux autres médicaments de sa classe thérapeutique.
Le CBIP est d'avis que le lixisénatide ne semble pas présenter de plus-value par rapport aux médicaments de la classe thérapeutique des incrétinomimétiques (analogues du GLP-1). Il y a peu de données comparant le lixisénatide aux autres traitements du diabète, en particulier avec les médicaments les plus anciens et habituellement prescrits en première intention, ce qui renforce notre difficulté à positionner cette classe thérapeutique sur l'échiquier des différents traitements disponibles dans le diabète de type 2.

Ulipristal (Esmya®): chapitre 5.3.8.

Dans la prise en charge des fibromes utérins, plusieurs options thérapeutiques existent. Lorsque les fibromes sont volumineux (>3 cm), on a généralement recours à des méthodes plus invasives (embolisation des artères utérines, myomectomie, hystérectomie)[2]. Les autres options pour la prise en charge des symptômes provoqués par les fibromes utérins (problèmes de saignement, douleurs abdominales, désir de grossesse non satisfait, troubles mictionnels) sont, outre l'ulipristal: le dispositif intra-utérin (DIU) à base de lévonorgestrel, un estroprogestatif à usage contraceptif, un progestatif à usage contraceptif par voie orale, l'acide tranexamique ou un AINS, et, en prévision de la chirurgie, dans certaines conditions, un analogue de la gonadoréline[2,3]. L'usage de l'ulipristal a été principalement évalué à court terme, préalablement au traitement chirurgical, dans le but de réduire le volume du ou des fibromes et/ou de réduire les pertes sanguines et l'anémie. Dans cette indication, il ne présente pas d'avantage par rapport aux analogues de la gonadoréline.
L'usage prolongé (séquentiel) de l'ulipristal a fait l'objet d'une extension d'indication, pour traiter les symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez des femmes non ménopausées qui ne sont pas éligibles à la chirurgie, sans faire l'objet d'une évaluation comparative aux autres options. Récemment, des mises en garde contre un risque hépatique rare mais sérieux (insuffisances hépatiques pouvant mener à des transplantations) imposent la prudence lors du choix de cette molécule.
Le CBIP conclut que l'ulipristal (Esmya®), en traitement à court terme dans la prise en charge préopératoire des fibromes utérins, n'apporte pas de plus-value par rapport aux analogues de la gonadoréline et que le risque hépatique est préoccupant. Dans la prise en charge des fibromes chez des femmes non éligibles à la chirurgie, des alternatives thérapeutiques à l'ulipristal existent et la balance bénéfice/risque de l'usage prolongé de l'ulipristal est défavorable.

Indications initiales et actuelles

- L'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (MSRP), est commercialisé depuis octobre 2009, à la dose de 30 mg en une seule prise, comme contraception d'urgence (*morning after pill*) après un rapport sexuel non protégé, au plus tard dans les 5 jours (**Ellaone®**) (voir chapitre 6.2.4. dans le Répertoire).
- Il est également proposé depuis août 2013, sous le nom de spécialité **Esmya®**, pour le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer, à la dose de 5 mg/j, pour une durée maximale de 3 mois (une seule cure)[1].
- En mai 2015, sur base de 2 études ouvertes en phase 3, l'usage séquentiel (jusqu'à 4 cycles de traitements) a été approuvé par l'EMA, pour traiter les symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez des femmes non ménopausées qui ne sont pas

éligibles à la chirurgie[6].

Etat de la question concernant l'efficacité

- Dans les études ayant mené à l'enregistrement d'Esmya® pour le traitement préopératoire des fibromes utérins, l'ulipristal avait montré un bénéfice sur les saignements et le volume des fibromes, en comparaison au placebo[4]. En comparaison à la leuproréline, un analogue de la gonadoréline, l'ulipristal avait montré un bénéfice équivalent sur les saignements, tout en donnant moins de bouffées de chaleur[5].
- Deux *Cochrane Review* [7,8] confirment que, comparés au placebo, tant les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (MSRP, classe thérapeutique à laquelle appartient l'ulipristal) que les analogues de la gonadoréline, apportent un bénéfice à court terme (préopératoire) comparable dans la prise en charge des plaintes liées aux fibromes utérins. L'ulipristal est globalement moins bien évalué que les analogues de la gonadoréline. Ces derniers apportent en outre la preuve d'un bénéfice sur des paramètres opératoires.
- Dans le cadre de la procédure de reconnaissance par l'EMA de la nouvelle indication (usage séquentiel chez des femmes non ménopausées non éligibles à la chirurgie), quelques études ont évalué jusqu'à 4 cycles de traitements, espacés par des périodes sans traitement d'au moins 2 cycles menstruels spontanés. Elles montrent un bénéfice persistant sur les plaintes (ce sont principalement les saignements qui ont été évalués), mais il est difficile de comparer les effets du traitement séquentiel à celui d'une cure préopératoire unique, étant donné que les critères d'évaluation utilisés diffèrent[6]. L'intérêt principal de ces études réside dans l'évaluation de la sécurité d'emploi de l'usage prolongé de l'ulipristal, en particulier sur l'endomètre (voir ci-dessous).

Etat de la question concernant l'innocuité

- Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (MSRP, classe thérapeutique à laquelle appartient l'ulipristal) exercent une inhibition des effets de la progestérone sur l'endomètre.
- Les données issues des études évaluant l'usage prolongé de l'ulipristal sont rassurantes en ce qui concerne l'endomètre[6]. Dans son rapport[6] approuvant l'usage séquentiel de l'ulipristal, l'EMA a néanmoins recommandé au producteur d'inclure dans le RCP d'**Esmya®** les mises en gardes suivantes : « Lors de cure prolongée, une échographie endométriale annuelle est recommandée. Elle doit être réalisée durant une période sans traitement, en phase post-menstruelle. Un épaississement persistant justifie des investigations supplémentaires, dont une biopsie, afin d'exclure une néoplasie endométriale. C'est également le cas si des saignements intermenstruels apparaissent ».
- Des inquiétudes quant à la sécurité hépatique de l'ulipristal ont été soulevées. Une procédure de réévaluation de la sécurité a été initiée par l'EMA, suite à la notification de 4 cas d'insuffisances hépatiques sévères en lien avec l'usage de l'ulipristal (durées d'utilisation entre 4 semaines et 6 mois), dont 3 ont abouti à une greffe hépatique. En février 2018, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* de l'EMA) a recommandé la suspension de tout nouveau traitement et a rendu les conclusions de l'EMA en juillet 2018. Moyennant certaines restrictions et un suivi rapproché, l'autorisation de mise sur le marché est maintenue[9].

Plusieurs membres du PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) [10] et du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)[11] ne partagent pas la conclusion de l'EMA et considèrent que le risque (en particulier le risque hépatique) ne contrebalance plus les bénéfices de l'usage de l'ulipristal et que la balance bénéfice/risque pour cette molécule est négative.

Positionnement et avis du CBIP

L'usage de l'ulipristal a été principalement évalué à court terme, préalablement au traitement chirurgical, dans le but de réduire le volume du ou des fibromes et/ou de réduire les pertes sanguines et l'anémie. Les analogues de la gonadoréline ont également été étudiés dans le même contexte, de façon plus extensive, et ont montré un bénéfice similaire. Il n'y a pas d'études comparant l'ulipristal aux alternatives thérapeutiques habituellement utilisées dans la prise en charge des saignements menstruels accrus (dispositif intra-utérin (DIU) à base de lévonorgestrel, estroprogestatif à usage contraceptif, progestatif à usage contraceptif par voie orale, acide tranexamique ou AINS). Les récentes mises en garde contre un risque hépatique rare mais sérieux (insuffisances hépatiques pouvant mener à des transplantations) imposent la prudence lors du choix de cette molécule.

Le CBIP est d'avis que l'ulipristal (Esmya®), en traitement à court terme dans la prise en charge préopératoire des fibromes utérins, n'apporte pas de plus-value par rapport aux analogues de la gonadoréline et que le risque hépatique est préoccupant. Dans la prise en charge des fibromes chez les femmes non éligibles à la chirurgie, des alternatives thérapeutiques à l'ulipristal existent et la balance bénéfice/risque de l'usage prolongé de l'ulipristal est défavorable.

Diénogest en monopréparation (Visannette®): chapitre 6.6.1.

Le progestatif diénogest a été commercialisé en 2013 sous forme de monopréparation pour le traitement de l'endométriose. Il était déjà disponible sur le marché dans des associations estroprogestatives pour la contraception hormonale (préparation séquentielle) et pour le traitement hormonal substitutif en période de ménopause (préparation monophasique). Jusqu'à ce jour, des études comparatives avec d'autres progestatifs dans l'endométriose font défaut. On dispose également de trop peu de données concernant le risque de cancer et d'accidents thromboemboliques pour privilégier le diénogest par rapport à d'autres progestatifs, connus depuis plus longtemps. **Le CBIP conclut**, en s'appuyant sur ces arguments, et sur le coût élevé de cette spécialité non remboursée, que le diénogest n'est pas supérieur aux autres progestatifs dans l'endométriose.

Indications initiales et actuelles du diénogest

Le diénogest, un progestatif à très faible activité androgénique, inhibe la production d'estradiol et freine ainsi la croissance de la muqueuse utérine. Il était déjà commercialisé auparavant sous forme d'associations estroprogestatives: une préparation séquentielle pour la contraception hormonale (Qlaira®) et une préparation monophasique pour le traitement hormonal substitutif en période de ménopause (Climodien®). En 2013, il est lancé sous forme de monopréparation (Visannette®) pour le traitement de l'endométriose.

Situation actuelle concernant l'efficacité et les effets indésirables

- Dans les études ayant évalué le diénogest dans le cadre de l'endométriose, le diénogest s'avère assez efficace mais pas supérieur à d'autres progestatifs ou agonistes de la gonadoréline (leuproréline IM et busséréline par voie intranasale) pour traiter la douleur liée à l'endométriose. Depuis la commercialisation, aucune étude comparative n'a été menée avec d'autres progestatifs dans le traitement de l'endométriose.
- On ne dispose toujours pas de suffisamment de données concernant l'innocuité du diénogest dans le cadre du risque de thromboembolie veineuse (TEV) ou de cancer du sein ou de l'ovaire. Le diénogest diminue significativement la densité osseuse chez les adolescentes, un effet indésirable qui a déjà été décrit avec la médroxyprogestérone.

Positionnement et avis du CBIP

Le diénogest en monopréparation a été proposé en 2013 pour le traitement médicamenteux de l'endométriose à partir de données limitées, et jusqu'à aujourd'hui, les études comparatives avec d'autres progestatifs font défaut. On dispose également de trop peu de données concernant le risque de cancer et d'accidents thromboemboliques pour privilégier le diénogest à d'autres progestatifs, connus depuis plus longtemps. Une étude récente menée chez des adolescents signale également un risque de diminution de la densité osseuse en cas de traitement prolongé (1 an): cet effet indésirable a également été décrit avec la médroxyprogestérone mais pas avec d'autres progestatifs.
En s'appuyant sur ces arguments, et sur le coût élevé de cette spécialité non remboursée, le CBIP estime que le diénogest n'est pas supérieur aux autres progestatifs dans cette indication.

Diénogest sous forme de préparation monophasique en association à l'éthinylestradiol (Louise®): chapitre 6.2.1.1.

Le diénogest était déjà disponible sur le marché avant 2013 sous forme d'association estroprogestative à visée contraceptive, combiné au valérate d'estradiol dans une préparation séquentielle (Qlaira®). En 2013, le diénogest est commercialisé pour la première fois sous forme d'association estroprogestative monophasique, combiné à l'éthinylestradiol comme composante estrogène. L'association estroprogestative éthinylestradiol + diénogest est assez coûteuse, et il n'a pas été démontré qu'elle apportait un bénéfice supplémentaire ou un avantage en termes d'innocuité. **Le CBIP conclut** qu'une association estroprogestative monophasique contenant une faible dose d'éthinylestradiol et un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate) constitue le premier choix chez la plupart des femmes lorsqu'une contraception hormonale est souhaitée.

Indications initiales et actuelles du diénogest

Le diénogest était déjà disponible sur le marché avant 2013 sous forme d'association estroprogestative, combiné au valérate d'estradiol dans une préparation séquentielle (Qlaira®). Le diénogest a été lancé pour la première fois en 2013 en association avec l'éthinylestradiol (Louise®). Il s'agissait du premier estroprogestatif monophasique à 21 comprimés, contenant du diénogest 2mg comme progestatif, destiné à la contraception. Le dosage de diénogest (2 mg) dans Louise® est le même que dans la monopréparation Visannette®. Cette association a récemment également été lancée sous forme de préparation à usage continu

(association fixe pendant 21 jours + placebo pendant 7 jours).
La préparation monophasique de 21 comprimés discutée ici (Louise®) est seulement indiquée dans la contraception hormonale selon le RCP, et non dans l'acné [1].

Situation actuelle concernant les effets indésirables

- La littérature récente s'intéresse particulièrement au risque de thromboembolie veineuse associé aux progestatifs plus récents.
- Même s'il existe probablement un risque accru (*risk ratio* de 1,5-2) de thromboembolie veineuse avec le diénogest (ainsi qu'avec l'acétate de cyprotérone, le désogestrel, la drospirénone et le gestodène), par rapport au lévonorgestrel en association à l'éthinylestradiol [2], cette différence est minime en chiffres absolus.
- La question de savoir s'il existe un risque de perte de densité osseuse en cas d'usage prolongé de cette association estroprogestative par des adolescentes, n'a pas encore fait l'objet d'études. Ce risque a seulement été évalué concernant le diénogest en monopréparation (voir plus haut) et n'est pas mentionné dans le RCP de l'association estroprogestative Louise®. Il se pourrait que la présence d'estrogène dans l'association compense cet effet indésirable.

Positionnement et avis du CBIP

L'association estroprogestative d'éthinylestradiol et de diénogest est un contraceptif assez coûteux sans bénéfice supplémentaire avéré ni avantages en termes d'innocuité. Le CBIP reste d'avis qu'une association estroprogestative monophasique contenant une faible dose d'éthinylestradiol et un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate) constitue le premier choix chez la plupart des femmes lorsqu'une contraception hormonale est souhaitée.

Mirabégron (Betmiga®): chapitre 7.1.1.4.

Le mirabégron est un agoniste des récepteurs β_3-adrénergiques, utilisé comme antispasmodique dans l'hyperactivité vésicale de l'adulte. Il n'est pas plus efficace que les anticholinergiques et présente des risques d'effets indésirables cardio-vasculaires potentiellement graves. Depuis sa commercialisation, de nouvelles contre-indications ont été émises, suite à la notification de crises hypertensives et d'AVC. Le mirabégron est aussi plus cher que la plupart des anticholinergiques.
Le CBIP conclut que le mirabégron n'apporte pas de plus-value par rapport aux anticholinergiques dans l'hyperactivité vésicale avec incontinence urinaire.

Indications initiales et actuelles

Le mirabégron est un agoniste des récepteurs β_3-adrénergiques, utilisé comme antispasmodique dans l'hyperactivité vésicale de l'adulte.

Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

- Le mirabégron est un peu plus efficace que le placebo, mais cette différence est peu pertinente cliniquement : diminution du nombre de mictions par jour de 1,8 vs 1,2 sous placebo. Il n'est pas plus efficace que les anticholinergiques.
- Nous ne disposons pas d'études sur la qualité de vie ou l'efficacité à long terme comme critères d'évaluation primaires. [voir Folia décembre 2016 et la Fiche de Transparence « Incontinence urinaire »].
- La fréquence des effets indésirables est similaire aux anticholinergiques (toltérodine et solifénacine surtout) mais leur nature diffère[1,2]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour le mirabégron sont la tachycardie et les infections urinaires, et la sécheresse de bouche pour les anticholinergiques.[4]
- D'une manière générale, l'observance thérapeutique est faible, que ce soit pour les anticholinergiques ou le mirabégron. Le taux d'abandon pour effets indésirables semble plus élevé avec certains anticholinergiques, en particulier avec l'oxybutynine.[5]
- En 2015, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) a émis une alerte concernant le risque d'hypertension sévère associée à des AVC. Le mirabégron est depuis lors contre-indiqué chez des patients ayant une hypertension sévère (TAS ≥ 180mmHg ou TAD ≥ 110mmHg). La MHRA recommande la prudence chez les patients ayant une hypertension artérielle de grade 2 (TAS ≥ 160mmHg ou TAD ≥ 100mmHg). La tension artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement et suivie régulièrement, particulièrement chez les patients hypertendus.
- Le mirabégron est déconseillé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée qui prennent un inhibiteur puissant du CYP3A4. La dose doit être diminuée de moitié chez les patients prenant ce type de traitement et souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée ou d'insuffisance hépatique légère.[6]
- Le mirabégron doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés, qui sont le groupe cible de ce type de médicament.[7]
- Le mirabégron est proposé par *Prodigy* comme alternative aux anticholinergiques quand ceux-ci sont contre-indiqués, mal tolérés ou inefficaces.[1]

- La *Haute Autorité de Santé* française (HAS) a conclu en 2017 que le Service Médical Rendu (SMR) par le mirabégron était insuffisant, à la suite d'une étude n'ayant pas permis de démontrer sa non-infériorité par rapport à la solifénacine.[8]

Positionnement et avis du CBIP

Le CBIP est d'avis que le mirabégron n'apporte pas de plus-value dans l'hyperactivité vésicale avec incontinence urinaire (incontinence d'urgence). Il présente des risques d'effets indésirables potentiellement graves (allongement de l'intervalle QT, hypertension artérielle et AVC, tachycardie). Il est aussi plus cher que la plupart des anticholinergiques.

Dapoxétine (Priligy®): chapitre 7.4.

La dapoxétine (Priligy®) est un ISRS ayant comme seule indication dans le RCP le traitement « à la demande » de l'éjaculation précoce. Cinq ans après sa commercialisation, on ne dispose toujours pas de suffisamment d'études comparatives solides avec d'autres options thérapeutiques et de données concernant son profil d'efficacité et d'innocuité à long terme. Le taux d'abandon, après quelques mois d'utilisation, s'avère élevé. L'efficacité de la dapoxétine est limitée, son coût élevé, et il convient de tenir compte des effets indésirables et des interactions (qui sont ceux des ISRS, avec en outre un risque d'hypotension). L'évaluation de l'utilité de la dapoxétine est rendue difficile par la part subjective importante dans la façon qu'ont un homme et son partenaire de considérer l'éjaculation précoce comme un « problème », et par l'effet placebo important associé au traitement de cette problématique. **Le CBIP conclut** que la dapoxétine, même cinq ans après sa commercialisation, a un rapport bénéfice/risque douteux et une place tout au plus marginale dans la prise en charge de l'éjaculation précoce. Une assistance et des mesures non médicamenteuses sont prioritaires.

Indications initiales et actuelles

La dapoxétine (Priligy®) est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), ayant comme indication dans le RCP le traitement « à la demande » de l'éjaculation précoce chez les hommes de 18 à 64 ans, lorsque le patient répond simultanément à plusieurs critères : notamment un temps de latence d'éjaculation intravaginale (« *intravaginal ejaculatory latency time* » ou IELT) inférieur à 2 minutes et une souffrance personnelle importante ou des difficultés interpersonnelles comme conséquences de l'éjaculation précoce. Priligy® a été mis sur le marché en octobre 2013 [voir "Informations récentes octobre 2013" dans les Folia de novembre 2013]. L'indication n'a pas changé depuis sa commercialisation.

Situation actuelle concernant l'efficacité et les effets indésirables

- Il y a cinq ans, la conclusion des Informations récentes était que l'**efficacité** de la dapoxétine est limitée, et qu'il convient de tenir compte de l'effet placebo important dans cette problématique. Même 5 ans après sa commercialisation, nous n'avons pas trouvé d'études bien menées ayant comparé la dapoxétine à d'autres médicaments administrés hors indication dans l'éjaculation précoce, tels que d'autres ISRS, ni aucune étude sur l'efficacité à long terme de la dapoxétine.
- Nous n'avons pas trouvé de signaux de nouveaux **effets indésirables et interactions**.
- Une étude observationnelle (2017)[1] confirme le **taux d'abandon** élevé qui avait déjà été associé à la dapoxétine dans des données précédentes : sur 182 hommes, environ 80% avaient abandonné la dapoxétine après 6 mois, et après 2 ans, ce taux atteignait 90%. L'abandon s'expliquait principalement par le coût du médicament (30%), la déception liée à l'incurabilité de l'éjaculation précoce et l'obligation de prendre la dapoxétine lors de chaque rapport sexuel (25%), les effets indésirables (11%) et l'efficacité limitée (10%).

Positionnement et avis du CBIP

- D'après le **NHG-standaard "Seksuele klachten"** (2015)[2], la prise en charge de l'éjaculation précoce consiste en premier lieu à informer et à donner des conseils d'ordre non médicamenteux. En particulier dans le cas d'une éjaculation précoce primaire (c.-à-d. présente à vie), un traitement médicamenteux, éventuellement temporaire, peut être envisagé, mais le degré de souffrance et la volonté du patient jouent un rôle important dans la décision de prescrire un médicament. L'utilisation quotidienne de paroxétine ou de sertraline, et éventuellement aussi leur utilisation « à la demande », est considérée comme efficace (usage hors indication dans les deux cas). La dapoxétine (toujours « à la demande ») n'est pas associée à des bénéfices clairs par rapport à la paroxétine ou la sertraline, et ce médicament est nettement plus coûteux. Concernant l'efficacité de la dapoxétine, on conclut qu'il n'est pas certain (preuves de faible qualité) que l'utilisation « à la demande » de la dapoxétine (en comparaison avec un placebo) prolonge l'IELT de manière cliniquement pertinente chez les hommes souffrant de l'éjaculation précoce.
- Nos **homologues** sont critiques par rapport à la dapoxétine.
  - *La Revue Prescrire* (2018)[3], le *Geneesmiddelenbulletin* (2014)[4] et le *Drug and Therapeutics Bulletin* (2014)[5] estiment que la dapoxétine n'est pas à recommander en cas d'éjaculation précoce (manque d'études comparatives avec d'autres options

thérapeutiques, efficacité limitée dont l'impact clinique est douteux, effets indésirables). *La Revue Prescrire* cite la dapoxétine parmi les médicaments qui devraient être retirés du marché.
  - *Pharma Selecta* (2018)[6] n'exclut pas l'utilisation de la dapoxétine, mais souligne que la définition de l'éjaculation précoce comporte une part subjective, ce qui entrave l'approche scientifique du traitement et la recherche de traitements efficaces. Sans oublier le coût élevé de la dapoxétine.
- **Avis du CBIP.** Il y a une part subjective importante dans la façon qu'ont un homme et son partenaire de considérer l'éjaculation précoce comme un « problème ». Le traitement de cette problématique est en outre associé à un effet placebo important. Plusieurs sources doutent de la pertinence clinique de l'effet lié à la dapoxétine, et cinq ans après sa commercialisation, la dapoxétine n'a pas fait l'objet de nouvelles études solides concernant son profil d'efficacité et d'innocuité (à long terme). Les Informations récentes en 2013 concluaient que, vu les effets indésirables potentiellement graves et le risque d'interactions, l'on pouvait s'interroger sur le rapport bénéfice/risque de la dapoxétine chez un patient présentant des symptômes d'éjaculation précoce. Cinq ans plus tard, la dapoxétine a, vu le rapport bénéfice/risque douteux, une place tout au plus marginale dans la prise en charge de l'éjaculation précoce ; ce qui vaut d'ailleurs aussi pour les autres ISRS utilisés (hors indication). L'assistance et les mesures non médicamenteuses restent prioritaires.

Bazédoxifène (Conbriza®): chapitre 9.5.3.

Le **bazédoxifène** (**Conbriza®** ; chapitre 9.5.3.) est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, dont la posologie recommandée est de 20 mg/jour. Il a comme **indication** le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes présentant un risque accru de fractures. Dans les Informations récentes [voir les Folia de novembre 2013], on mentionnait déjà que le bazédoxifène entraînait une diminution significative de l'incidence des fractures vertébrales constatées à la radiographie chez des femmes ménopausées âgées de moins de 70 ans et atteintes d'ostéoporose, mais aucun effet n'était observé sur les fractures vertébrales symptomatiques ni sur les fractures non vertébrales (de la hanche par exemple). En termes d'effet et de profil de risque, le bazédoxifène ne s'avérait pas supérieur au raloxifène. Ces 5 dernières années, le bazédoxifène en monopréparation n'a pas fait l'objet d'études. Aucune nouvelle contre-indication ni aucun nouvel effet indésirable n'ont été signalés.
Le CBIP conclut que le bazédoxifène n'est pas supérieur au raloxifène. Ce n'est pas un premier choix dans le traitement de l'ostéoporose.

Indications initiales et actuelles

Le bazédoxifène (Conbriza® ; chapitre 9.5.3.) est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes: il exerce, comme le raloxifène, un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, et un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du tissu mammaire et de l'utérus. Il diminue la résorption osseuse et réduit le taux des marqueurs biochimiques de remodelage osseux, les ramenant à des niveaux observés en préménopause.[1] Le bazédoxifène a comme **indication** actuelle le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes présentant un risque accru de fractures. Cette indication n'a pas changé depuis 2013.
Le bazédoxifène est également disponible sous forme de l'association **estrogènes conjugués 0,45 mg + bazédoxifène 20 mg** (**Duavive®**; chapitre 6.3.5.). Cette association est abordée dans les Folia de juillet 2016. Dans le RCP de Duavive® figure comme indication le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées (dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois) et pour lesquelles une thérapie hormonale contenant des progestatifs n'est pas appropriée.

Situation actuelle concernant l'efficacité et les effets indésirables

Dans les Informations récentes de novembre 2013, nous mentionnons que dans une étude randomisée contrôlée par placebo, le bazédoxifène avait entraîné une diminution des fractures vertébrales asymptomatiques (constatées à la radiographie) chez des femmes ménopausées âgées de moins de 70 ans atteintes d'ostéoporose, mais pas des fractures vertébrales symptomatiques, ni des fractures non vertébrales (telles que les fractures de la hanche).
Depuis, nous n'avons pas trouvé de nouvelles études ayant évalué le bazédoxifène en monothérapie. La plupart des études portent sur l'association avec des estrogènes conjugués (Duavive®), qui est plutôt utilisée dans le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées [voir les Folia de juillet 2016]. Selon *The Medical Letter*, cette association augmente la densité osseuse chez la femme ménopausée, et le bazédoxifène en monothérapie diminue le risque de fractures vertébrales. On s'appuie pour cela sur 2 études qui traitent toutefois de la préparation combinée et non pas de la monopréparation de bazédoxifène. La FDA a autorisé la préparation combinée pour le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes et pour la prévention de l'ostéoporose, mais pas pour le traitement de l'ostéoporose en tant que telle (comme c'est le

cas en Belgique).[2,3]
Ces 5 dernières années, aucune nouvelle contre-indication ni aucun nouvel effet indésirable n'ont été signalés pour le bazédoxifène.

Positionnement et avis du CBIP

Dans les Folia de novembre 2013, le CBIP affirme que le bazédoxifène n'est pas supérieur au raloxifène. Cinq ans plus tard, ces deux préparations ne sont toujours pas le premier choix dans le traitement de l'ostéoporose, la diminution du risque de fracture n'étant pas suffisamment étayée. On privilégiera plutôt les bisphosphonates, en association avec de la vitamine D et du calcium, qui apportent un léger bénéfice en chiffres absolus (voir aussi chapitre 9.5. dans le Répertoire).[1, 5]

Ciclopirox (Myconail®, Mycosten®): chapitre 15.1.3.2.

Le ciclopirox est un antifongique à large spectre, à usage local. Il est efficace versus placebo sous forme de vernis à ongles dans l'onychomycose distale du pied sans atteinte de la matrice unguéale. Néanmoins, une éventuelle guérison mycologique n'est pas systématiquement suivie d'une guérison clinique : après repousse, l'ongle peut rester déformé. Des données comparatives par rapport aux autres traitements locaux ou systémiques font défaut. Le ciclopirox sous forme de crème est aussi plus efficace que le placebo dans la dermatite séborrhéique. Dans ces 2 indications, le ciclopirox est bien toléré.
Le CBIP conclut que le ciclopirox est une option thérapeutique sûre pour l'onychomycose distale du pied sans atteinte de la matrice unguéale (sous forme de vernis à ongles), et pour la dermatite séborrhéique (sous forme de crème).

Indications initiales et actuelles

- Le ciclopirox est un antifongique à large spectre commercialisé depuis 2013 sous forme de vernis à ongles pour le traitement de l'onychomycose distale sans atteinte de la matrice unguéale [voir Folia mai 2013]. Il est principalement actif sur des espèces de *Candida* et de *Dermatophytes*. Depuis 2015, il est aussi commercialisé sous forme de crème pour le traitement de la dermatite séborrhéique légère à modérée du visage, causée par une levure (*Malassezia furfur*). Depuis leur commercialisation, il n'y a pas eu de nouvelles indications pour ces 2 formes.

Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

- Le ciclopirox, sous forme de vernis à ongles, est efficace dans l'onychomycose distale du pied versus placebo. Néanmoins, dans les différentes études, des écarts de résultats importants sont constatés, avec une efficacité sur la guérison mycologique variant de 35 à 95%. Ces différences, bien que significatives par rapport au placebo, sont la plupart du temps peu importantes. Une guérison mycologique n'est pas systématiquement suivie d'une guérison clinique. Après repousse, l'ongle peut rester déformé. Comme pour les autres traitements locaux, le ciclopirox nécessite une longue durée de traitement (48 semaines). Quelques études publiées après sa commercialisation montrent son efficacité chez les enfants, chez qui une durée de traitement plus courte peut suffire. Néanmoins, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) réserve son usage à l'adulte, en raison d'un manque de données chez les enfants et les adolescents. Une étude comparative directe, de qualité limitée, suggère qu'il est plus efficace que l'amorolfine (sous forme de vernis à ongles) chez l'adulte. Il n'existe pas de comparaison directe avec les traitements systémiques [voir la Fiche de Transparence "Dermatomycoses"][1, 2].
- Dans le traitement de la dermatite séborrhéique, selon *La Revue Prescrire*, si les produits cosmétiques sont insuffisants ou si la dermatite est d'emblée gênante, le ciclopirox est un peu plus efficace que le placebo.[8] Le ciclopirox semble plus efficace que le kétocanozole appliqué localement.[9]

Positionnement et avis du CBIP

Le CBIP est d'avis que le ciclopirox, sous forme de vernis à ongles, est une option thérapeutique sûre pour l'onychomycose de la partie distale de l'ongle du pied sans atteinte de la matrice unguéale, et sous forme de crème pour la dermatite séborrhéique. Dans l'onychomycose, une éventuelle guérison mycologique n'est pas toujours suivie d'une guérison clinique. Il existe peu de données comparatives versus d'autres traitements locaux, et aucune étude comparative directe versus traitement systémique.

Aflibercept (Eylea®): chapitre 16.10.

L'aflibercept (Eylea®, chapitre 16.10.), un inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), est administré, comme le ranibizumab (Lucentis®), la vertéporfine (Visudyne®) et - en usage hors indication - le bévacizumab (Avastin®), par injection intravitréenne par un spécialiste, dans le cadre du traitement de diverses maladies rétiniennes, à savoir (1) la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), (2) l'œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne ou (3) chez les patients diabétiques, et, (4) la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne. Le profil d'innocuité et d'efficacité de l'aflibercept est comparable, dans la plupart des indications, à celui du ranibizumab, le traitement standard dans la DMLA. Toutefois, dans le cas de l'œdème maculaire diabétique s'accompagnant d'une baisse prononcée de l'acuité visuelle, le profil d'innocuité et d'efficacité de l'aflibercept s'avère supérieur.
Le CBIP conclut que le rapport bénéfice/risque de l'aflibercept est seulement meilleur que celui du ranibizumab dans le cas de l'œdème maculaire diabétique s'accompagnant d'une baisse prononcée de l'acuité visuelle. Il existe, de manière générale, de plus en plus de preuves en faveur de l'efficacité des médicaments anti-VEGF pour les indications mentionnées dans le RCP.

Indications initiales et actuelles

L'aflibercept (Eylea®) avait comme indication initiale en 2013:

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Par la suite, les indications suivantes ont été approuvées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et rajoutées au RCP : la baisse d'acuité visuelle due à

- l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR),
- l'œdème maculaire diabétique (OMD),
- une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

Depuis 2014, l'**aflibercept (Zaltrap®**, chapitre 13.6) est également autorisé, à doses plus élevées, pour le traitement du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement par oxaliplatine (voir les Folia de décembre 2014). Cette utilisation n'est pas approfondie dans le présent article.

Situation actuelle concernant l'efficacité et les effets indésirables

L'une des causes de la perte de vision centrale et de la cécité est la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Entre 2006 et 2011, le raniduzimab et (en usage hors indication) le bévacizumab étaient les médicaments anti-VEGF les plus couramment utilisés dans le traitement de la DMLA. En 2012, l'aflibercept est commercialisé, dont la liaison au VEGF est plus forte, ce qui expliquerait son action plus longue après injection. Il en résulte que le patient a besoin de moins d'injections qu'avec le ranibizumab ou le bévacizumab, ce qui diminuerait le risque de complications.

Cochrane Review 2016[1,6]

Une *Cochrane Review* de 2016 conclut que le rapport bénéfice/risque de l'aflibercept n'est probablement pas meilleur que celui du ranibizumab (standard) dans le traitement de la DMLA de type néovasculaire, la **première indication pour l'utilisation d'aflibercept**. Ceci rejoint ce que nous avons écrit dans l'article des Folia de septembre 2013.

Les deux médicaments étaient rarement associés à des effets indésirables graves. Ces effets étant précisément si rares, il est difficile d'évaluer s'il existe une différence entre les deux médicaments à ce niveau. La *Cochrane Review* concluait que le profil d'innocuité de l'aflibercept était comparable à celui du ranibizumab. Le fait que l'aflibercept est injecté toutes les 8 semaines et non mensuellement comme c'est le cas du ranibizumab, pourrait toutefois rendre le traitement plus accessible. Davantage d'études sont nécessaires pour évaluer la pertinence clinique de cet aspect et vérifier si la fréquence d'injection moins élevée est associée à moins de risques d'effets indésirables.[1] D'après Mitchell et al dans *The Lancet*[6], les anti-VEGF représentent bien un bénéfice par rapport à l'absence de traitement.

***Cochrane Review* 2016[3]**
Une 2e *Cochrane Review*, menée en 2016, concerne l'efficacité des médicaments anti-VEGF dans la baisse de l'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne myopique (NVC myopique), **une 2e indication pour l'utilisation de l'aflibercept**.

Les auteurs de cette *Review* concluent qu'il existe des preuves limitées à modérées en faveur de l'efficacité d'un traitement anti-VEGF de 1 et 2 ans dans la NVC myopique. En comparaison avec le traitement photodynamique (PDT, *photodynamic therapy*), au laser ou l'absence de traitement, les personnes traitées par des injections anti-VEGF ont une meilleure vision.[3] Aucune distinction n'ayant été faite entre le ranibizumab, le bévacizumab ou l'aflibercept, il n'est donc pas possible d'évaluer si l'aflibercept est éventuellement supérieur aux autres anti-VEGF dans cette indication.

***Cochrane Review* 2018[4]**
Une 3e *Cochrane Review* évalue le bénéfice obtenu avec les anti-VEGF par rapport à la photocoagulation au laser dans l'œdème maculaire diabétique (OMD), **une 3e indication pour l'utilisation de l'aflibercept**. Il en ressort que tous les anti-VEGF préviennent la perte de vision et améliorent l'acuité visuelle chez les personnes atteintes d'un OMD, par rapport à la photocoagulation au laser.[4] Il existe des preuves modérées indiquant que chez les personnes recevant de l'aflibercept, 1 an après l'initiation du traitement, l'amélioration de la vision était plus forte (gain d'au moins 3 lignes sur l'échelle de Snellen) qu'avec le ranibizumab. Il n'est pas clair si cet effet se maintient à plus long terme. On n'observe pas de différence en termes de profil de risque entre les différents anti-VEGF.[4] En cas de baisse prononcée de l'acuité visuelle (20/50 ou moins sur l'échelle de Snellen), l'aflibercept aboutirait toutefois, de manière cliniquement significative, à un meilleur résultat que le ranibizumab et le bévacizumab.[7,8,11,12]

***Cochrane Review* 2014[5]**
Une 4e *Cochrane Review* évalue le profil d'efficacité et d'innocuité des médicaments anti-VEGF dans la baisse de l'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), **la 4e indication pour l'utilisation de l'aflibercept**. En comparaison avec l'absence de traitement, l'aflibercept améliore l'acuité visuelle (gain d'au moins 3 lignes sur l'échelle de Snellen) après 6 mois. Il ne semble pas y avoir de bénéfice supplémentaire par rapport au ranibizumab ou au bévacizumab. Tous les médicaments anti-VEGF sont bien tolérés dans cette indication, et s'accompagnent de peu d'effets indésirables. Davantage d'études sont toutefois nécessaires pour démontrer l'efficacité et l'innocuité relatives de ces médicaments (et d'autres, tels que les corticostéroïdes) à plus long terme.[5]

Les **effets indésirables** des anti-VEGF sont comparables et comprennent les effets suivants, éventuellement liés à la procédure d'administration: décollement de la rétine, cataracte traumatique, endophtalmie et risque théorique d'accidents thromboemboliques. Dans le RCP, l'aflibercept administré par voie intravitréenne est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.[2,9,10]

Positionnement et avis du CBIP

L'avis que formulait le CBIP dans les Folia de septembre 2013, était que l'aflibercept n'a probablement pas un meilleur rapport bénéfice/risque que le ranibizumab, le traitement de référence dans la DMLA. Cet avis reste inchangé pour cette indication. L'aflibercept doit toutefois être moins fréquemment injecté, ce qui diminuerait le risque d'effets indésirables rares liés à l'injection même. Même dans la néovascularisation choroïdienne myopique, l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine, il n'y a pas de différence entre les rapports bénéfices/risques des différents anti-VEGF. Dans l'œdème maculaire diabétique s'accompagnant d'une baisse prononcée de l'acuité visuelle, l'aflibercept serait plus efficace que le ranibizumab. L'effet à long terme reste incertain. Aucune différence notable n'est observée en termes d'effets indésirables, qui sont rares avec tous les anti-VEGF.

Bromhydrate de scopolamine (Scopolamine HBr Sterop®): chapitre 18.1.6.

Le bromhydrate de scopolamine (syn. bromhydrate d'hyoscine) est utilisé depuis longtemps, mais n'est autorisé que depuis 2013 en tant que médicament, sous le nom de Scopolamine Sterop®. Depuis, les indications en Belgique n'ont pas changé. Il est utilisé sous forme de solution injectable (par voie intramusculaire, sous-cutanée ou perfusion) dans deux indications: **1.** le traitement en soins palliatifs des râles agoniques; **2.** comme prémédication avant anesthésie ou examen médical des voies respiratoires avec intubation. À l'étranger, le bromhydrate de scopolamine est également utilisé dans d'autres indications [voir les Folia de juin 2016]. En cas d'utilisation de la scopolamine, il convient de tenir compte des *effets indésirables anticholinergiques* qui peuvent être prononcés, des *contre-indications* qui en découlent et des *précautions particulières* et *interactions*.
Le CBIP conclut que le bromhydrate de scopolamine a une place dans le cadre de ses indications actuelles. Il convient de souligner que la diminution des râles agoniques n'est généralement pas nécessaire pour le confort du patient, mais plutôt pour son entourage. En contexte de *soins palliatifs*, la scopolamine peut également, utilisée de manière hors indication mais justifiée, apporter un bénéfice **en cas de nausées et de vomissements** liés à des AVC ou des métastases du cervelet.

Indications initiales et actuelles

Le bromhydrate de scopolamine (syn. bromhydrate d'hyoscine) est un anticholinergique.

Voici les indications actuelles du bromhydrate de scopolamine (Scopolamine HBr Sterop®):

- le traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies respiratoires supérieures par excès des sécrétions salivaires.
- la prémédication avant anesthésie ou examen médical des voies respiratoires, afin de réduire les sécrétions salivaires, et de prévenir le laryngospasme en inhibant le réflexe vagal durant l'anesthésie ou l'intubation.[1]

Ces indications n'ont pas changé depuis sa commercialisation il y a 5 ans.

Situation actuelle concernant l'efficacité et les effets indésirables

- La scopolamine est souvent utilisée en *soins palliatifs* pour le **traitement des râles agoniques**. D'après un article des *Annals of Internal Medicine* (2018), les preuves appuyant une telle utilisation ne sont pas si claires. Au lieu de recourir immédiatement à des médicaments, un rôle bien plus essentiel est dévolu au médecin, consistant à expliquer quels sont les symptômes auxquels on peut typiquement s'attendre chez un patient en fin de vie, et quels sont les symptômes qui doivent éventuellement être traités. L'utilisation des gouttes d'atropine et des patchs à la scopolamine est en tout cas déconseillée.[5] Une étude observationnelle prospective (de petite taille toutefois) (2013) ne révélait aucune corrélation entre les râles agoniques et la gêne respiratoire (argument souvent avancé par les personnes dans l'entourage du mourant). Par ailleurs, chez plus de la moitié des patients, les râles agoniques ne s'étaient pas améliorés après l'administration du traitement médicamenteux inhibiteur de sécrétions.[10]
- Dans les situations *palliatives*, la scopolamine peut toutefois apporter un bénéfice en termes de **nausées et de vomissements** en cas d'AVC ou de métastases du cervelet.[5, 7]
- Concernant l'utilisation de la scopolamine spécifiquement dirigée contre les **sécrétions salivaires**, 2 petites études randomisées avec permutation, en double aveugle, ont relevé une différence significative par rapport au placebo, mais la variation interindividuelle de l'effet est importante.[4] Les effets à long terme et l'innocuité ne sont toutefois pas documentés.[6] D'après les directives du NICE (2017) concernant l'hypersalivation en cas de paralysie cérébrale, les patchs à la scopolamine (non disponibles en Belgique) peuvent être utilisés.[8] En revanche, on déconseille l'usage de la scopolamine pour inhiber les sécrétions salivaires induites par la clozapine.[4]
- La posologie dans ces indications est ajustée en fonction de l'effet clinique et des effets indésirables potentiels. Les **effets indésirables** anticholinergiques, les **contre-indications** et les **interactions** de la scopolamine sont bien connus.
- La scopolamine peut être administrée pendant la **grossesse**, mais peut causer une dépression respiratoire chez le nouveau-né. On ne rapporte pas d'effets tératogènes. Les quantités qui passent dans le **lait maternel** sont trop faibles pour être nocives.[3,4,9]

Positionnement et avis du CBIP

Le CBIP reste d'avis que la scopolamine a une place dans le cadre de ses indications actuelles, à savoir en soins palliatifs, pas seulement dans les râles agoniques mais aussi, en usage hors indication mais justifié, dans les AVC ou métastases du cervelet induisant des nausées et des vomissements, et comme prémédication avant anesthésie ou examen médical des voies respiratoires.[5,7] Il convient de souligner que la diminution des râles agoniques n'est généralement pas nécessaire pour le confort du patient, mais plutôt pour son entourage.[5] Les effets indésirables potentiellement sévères doivent inciter à la prudence.

Sources spécifiques

pravastatine + fénofibrate

1 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Surhttps://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of
2 NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical Guideline [CG181] (update september 2016). Surhttps://www.nice.org.uk/guidance/cg181
3 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Sur https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625

huile de menthe poivrée

1 Premiers choix Prescrire Troubles intestinaux bénins récurrents actualisation août 2017
2 https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk
3 Halland Magnus, Saito Yuri A. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments BMJ2015; 350: h1622
4 Médicaments pour traiter le syndrome du côlon irritable La Lettre Médicale volume 40, n°14

glycopyrronium

1 BPCO Médicaments à inhaler, Farmaka février 2016 Viahttps://farmaka.cbip.be/frontend/files/publications/files/medicaments-inhales-dans-la-bpco.pdf
2 Bronchopneumopathie chronique obstructive, La Revue Prescrire 2016 ;36 (392)
3 Intérêt (relatif) du glycopyrronium en cas de BPCO? Minerva 2014; 13:4-5, viahttps://www.minerva-ebp.be
4 Uméclidinium et BPCO, La Revue Prescrire 2016 ;36 (393)
5 COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol met glycopyrronium. Minerva 2015;14: 6-7, viahttps://www.minerva-ebp.be
6 Chronic obstructive pulmonary disease : indacaterol/glycopyrronium (Ultibre Breezhaler)mars 2014.www.nice.org.uk
7 Commercialisations effectives, Ultibro Breezhaler, LRP avril 2015 Tome 35 n°378
8 Supériorité d'une association LABA/LAMA versus LABA/CSI pour la prévention des exacerbations en cas de BPCO en état stable ? Minerva 2017; 16: 73-8, via https://www.minerva-ebp.be
9 Horita N, Nagashima A, Kaneko T. Long-Acting β-Agonists (LABA) Combined With Long-Acting Muscarinic Antagonists or LABA Combined With Inhaled Corticosteroids for Patients With Stable COPD. JAMA.2017; 318(13):1274–1275. doi:10.1001/jama.2017.11903
10 Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD, NEJM 2016; 374:2222-2234
11 Another Choice for Prevention of COPD Exacerbations NEJM 2016; 374: 2284-2286
12 Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial, Lancet 2017; 389: 1919-29
13 Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial, Lancet 2018; 391: 1076–84
14 Triple thérapie fixe inhalée supérieure au tiotropium seul chez le patient BPCO ? Minerva 2018, viahttps://www.minerva-ebp.be
15 Adding glycopyrronium to beclomethasone plus formoterol improved pulmonary function in COPD, ACP Journal Club Ann Intern Med.2016; 165(12): JC67
16Apport réel de la triple association (béclométhasone (CSI)-formotérol (LABA)-glycopyrronium (LAMA)) pour les patients BPCO sévères ? Minerva 2017 ; 16 :128-32, via https://www.minerva-ebp.be
17 BNF https://about.medicinescomplete.com/
18 Bronchodilatateurs atropiniques, interactions médicamenteuses LRP juni 2018

lixisénatide

1 Type 2 diabetes : lixisenatide – Evidence summary [ESNM26]- NICE -https://www.nice.org.uk/advice/esnm26
2 Lixisenatide for Type 2 Diabetes. The Medical Letter 2017;59:19-21
3 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373:2247-57
4 La Revue Prescrire – groupe de substances – incrétinomimétiques agonistes GLP-1 : exénatide, liraglutide, etc – La revue Prescrire Juin 2018 – Supplément interactions médicamenteuses : 492-4
5 Galaandoeningen bij het gebruik van DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten. Geneesmiddelenbulletin 2017; 51 (5) : 50.
6 Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2017;19:1233-41 (doi: 10.1111/dom.12926)

ulipristal

1 EMA Esmya® assessment report https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/esmya-epar-public-assessment-report_en.pdf
2 NICE guideline [NG 88] Heavy menstrual bleeding: assessment and management.https://www.nice.org.uk/guidance/ng88

3 NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies(derde herziening) Meijer LJ, Bruinsma ACA, Pameijer AS, Hehenkamp WJK, Janssen CAH, Burgers JS, Opstelten W, De Vries CJH.. . Huisarts Wet 2014:57(8):406-414. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-vaginaal-bloedverlies

4 Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. New England Journal of Medicine 2012;366:409–20.

5 Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. New England Journal of Medicine 2012;366:421–32.

6 EMA Esmya® variation assessment report https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/esmya-h-c-2041-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf

7 Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD010770. DOI: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.

8 Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD000547. DOI: 10.1002/14651858.CD000547.pub2.

9 EMA Esmya®: new measures to minimize risk of rare but serious liver injury. Via https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/esmya-h-c-2041-a20-0043-epar-assessment-report-article-20_en.pdf et https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/esmya

10 EMA Esmya® EPAR – divergent position of PRAC – article 20 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-conclusion/esmya-h-c-2041-a20-0043-epar-divergent-position-prac-article-20_en.pdf

11 EMA Esmya® EPAR – divergent position of CHMP – article 20 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-conclusion/esmya-h-c-2041-a20-0043-epar-divergent-position-chmp-article-20_en.pdf

12 Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. Modern Pathology 2008 ; 21 : 591-8.

diénogest

1 Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO.A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis.Int J Gynecol Obstet 2010;108:21-5.

2 Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogestin the treatment of endometriosis-associated pelvic pain:a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;151:193-8.

3 Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C.Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Human Reprod 2010;25:633-41.

4 Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Takeshi A, Fukunaga M,Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind,multicenter, controlled trial. Fertil Steril 2009;91:675-81.

5 Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD009590. DOI: 10.1002/14651858.CD009590.pub2.

6 Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.

7 NICE guideline NG73 (september 2017): Endometriosis: diagnosis and management.https://www.nice.org.uk/guidance/ng73 (consulté le 18/10/2018)

8 Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2018;141(3):287-294. doi:10.1002/ijgo.12455.

9 Ebert, Andreas D. et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. Journal Pediatr Adolesc Gynecol 2017 Oct;30(5):560-567. doi: 10.1016/j.jpag.2017.01.014.

diénogest + éthinlyestradiol

1 EMA referral Dienogest/ethinylestradiol-containing medicinal products indicated in acne https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/dienogestethinylestradiol-containing-medicinal-products-indicated-acne

2 Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2018;141(3):287-294. doi:10.1002/ijgo.12455.

mirabégron

1 https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/

2 Mirabegron: A Review in Overactive Bladder Syndrome, Emma D. Deeks1, Drugs (2018) 78:833–844, https://doi.org/10.1007/s40265-018-0924-4

3 Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women A Review. JAMA.2017; 318(16):1592–1604. doi:10.1001/jama.2017.12137

4 Betmiga european public assessment report (EPAR)https://www.ema.europa.eu.

5 Culbertson S, Davis AM. Nonsurgical Management of Urinary Incontinence in Women. JAMA. 2017;317(1):79–80. doi:10.1001/jama.2016.18433

6 DTB Select: 1 | January 2016 DTB 2016;54:2-5

7 Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, et al.Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). Age Ageing. 2015 Jun 23. pii: afv077
8 La Revue Prescrire 2018, 38 (413) 183

dapoxétine

1 Park HJ et al. Discontinuation of dapoxetine treatment in patients with premature ejaculation: a 2-year prospective observational study. Sex Med 2017;5:e99-e105 (doi: 10.1016/j.esxm.2017.02.003)
2 NHG-Standaard Seksuele klachten. Standaard M87, 2015. Viahttps://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/seksuele-klachten
3 La Revue Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2018. Rev Prescrire 2018 ;38 :135-44
4 Let op! www.vroegtijdigezaadlozing.nl Geneesmiddelenbulletin 2014;5:57-8. Viahttps://www.ge-bu.nl/artikel/www-vroegtijdigezaadlozing-nl
5 Dapoxetine for premature ejaculation. Drug and Therapeutics Bulletin 2014;52:30-33 (doi:10.1136/dtb.2014.3.0240)
6 Geneesmiddelintroducties vijf jaar na dato; een heel behoorlijke oogst. Pharma Selecta 2018;34:3-7. Via http://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2018/879-nr-1-geneesmiddelintroducties-vijf-jaar-na-dato-een-heel-behoorlijke-oogst

bazédoxifène

1 European Medicine Agency (EMA). Annex 1 Summary of product characteristics.https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/conbriza-epar-product-information_en.pdf (consulté dernièrement le 22/10/2018)
2 Drugs for postmenopausal osteoporosis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2017; 59 (1536):142-146
3 Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee) for Menopausal. Symptoms and Prevention of Osteoporosis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2014; 56 (1441):33-35
4 Martindale - The complete drug reference. Terme de recherche “Bazedoxifene” (consulté le 23/10/2018)
5 Farmacotherapeutisch kompas. Terme de recherche “Bazedoxifeen” https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/bazedoxifeen (consulté le 23/10/2018).

ciclopirox

1 Transparentiefiche Dermatomycosen
2 Fungal nail infection: diagnosis and management. BMJ 2014;348:g1800
3 Fungal toenail infections – Overview Ferrari, J.2014 Clinical Evidence
4 Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot Crawford, F. Hollis, S. 2007 Cochrane Database Syst Rev
5 Topical Therapy for Childhood Onychomycosis Chang, M.W. 2013 NEJM
6 Ciclopirox 8% HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfine Controlled Study Using a Blinded Evaluator Iorizzo, M. Hartmane, I. Derveniece et al. 2016 Skin Appendage Disord
7 Uberzeugt Ciclopirox (Ciclopoli) gegen Nagelpilz? Anonymous 2016 Arznei-Telegramm
8 Dermatite séborrhéique chez un adulte, LRP juni 2018
9 Seborrheic dermatitis, N Engl J Med 2009;360:387-96.

aflibercept

1 Sarwar S et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016, no 2. DOI: 10.1002/14651858.CD011346.pub2
2 European Medicine Agency (EMA). Annex 1 Summary of product characteristics.https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf (consulté dernièrement le 19/10/2018)
3 Zhu Y et al. Anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularisation in people with pathological myopia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016, no 12. DOI: 10.1002/14651858.CD011160.pub2
4 Virigili G et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, no 10. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub6
5 Braithwaite T et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, no 5. DOI: 10.1002/14651858.CD007325.pub3
6 Mitchell P et al. Age-related macular degeneration. Lancet 2018; 392; 1147-59
7 Heier J. et al. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema Extrapolation of Data to Clinical Practice. JAMA Ophthalmol 2016; 134(1): 95-99. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4110
8 VEGF Inhibitors for AMD and Diabetic Macular Edema. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2015; 57 (1464): 41-43
9 Martindale - The complete drug reference. Terme de recherche “Aflibercept”. (consulté le 19/10/2018)
10 Farmacotherapeutisch kompas. Terme de recherche “Aflibercept”

https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/aflibercept__bij_oogaandoening_ (consulté le 19/10/2018)

11 Wise J. et al. Aflibercept is better drug for diabetic macular oedema, study finds. BMJ 2016; 352: i1196 doi:10.1136/bmj.i1196

12 Wells J. et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N engl j med 2015 372; 13: 1193-1203

scopolamine

1 SKP Scopolamine BCFI 2018. http://www.bcfi.be/nl/chapters/19?frag=20990 Laatste update januari 2012

2 Martindale. The complete drug reference. Terme de recherche "Scopolamine". Consulté le 18/10/2018

3 Farmacotherapeutisch kompas. Terme de recherche "Scopolamine"https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/scopolamine Consulté le 19/10/2018

4 British National Formulary. Terme de recherche "Scopolamine". Consulté le 18/10/2018

5 Swetz K et al. In the Clinic® Palliative Care. In the Clinic Annals of Internal Medicine 6 March 2018 (doi:10.7326/AITC201803060)

6 Mathew D Sewell. Managing common symptoms of cerebral palsy in children. BMJ 2014;349:g5474 (doi:10.1136/bmj.g5474)

7 Blinderman C et al. Comfort Care for Patients Dying in the Hospital. N Engl J Med 2015;373 (26): 2549-2561

8 NICE guidelines. Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. NICE guideline Published: 25 January 2017https://www.nice.org.uk/guidance/ng62

9 Briggs Pregnancy and Lactation. Terme de recherche "Scopolamine". Consulté le 18/10/2018

10 Campbell ML et al. Death rattle is not associated with patient respiratory distress: is pharmacologic treatment indicated? J Palliat Med. 2013; 16: 1255-1259. (doi: 10.1089/jpm.2013.0122)

Actualités

Top 25 des médicaments dans les dépenses en soins ambulatoires de l'INAMI en 2017

Comme il le fait chaque année, l'INAMI a récemment publié les dépenses réalisées pour les médicaments dans le secteur ambulatoire.[1] Il s'agit du top 25 des dépenses de l'INAMI en 2017 pour les médicaments remboursés délivrés par les officines publiques ; le top 25 représente 35% du montant total de ces dépenses (notez qu'il existe, outre ces 25 principes actifs, environ 740 autres principes actifs remboursés dans le secteur ambulatoire). Les dépenses sont classées par principe actif.
Sur cette liste figurent d'une part des médicaments coûteux qui sont utilisés par un nombre limité de patients, tels que (1) les inhibiteurs du TNF adalimumab (à la 1e place du top 25) et étanercept (à la 3e place) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies immunitaires, (2) des facteurs de coagulation pour les patients hémophiles, et (3) le diméthyl fumarate pour le traitement de la sclérose en plaques, qui apparaît pour la première fois dans le top 25. La liste comprend d'autre part des médicaments moins coûteux, qui sont utilisés par un nombre bien plus grand de patients. Parmi ces médicaments, on compte quelques "vieux habitués" du top 25: l'oméprazole, la simvastatine, le bisoprolol. Il reste frappant de constater que la rosuvastatine garde une place élevée dans le top 25 (4e place). Comme en 2016, le top 25 de 2017 compte trois AOD, dont le rivaroxaban qui se trouve à la 2e place.
La prescription rationnelle consiste à choisir un traitement en s'appuyant sur des arguments validés par des données scientifiques, tout en tenant compte également du prix qu'il coûtera : on s'intéressera bien évidemment prioritairement au bénéfice que représente un médicament en termes de santé pour le patient, mais le coût qu'il représente pour le patient et pour la communauté est aussi un élément important.Une analyse de la liste du Top 25 a été publiée sur le site Web de Domus Medica, consultable ici (en néerlandais).

Sources spécifiques

1 Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2017. Sur www.inami.fgov.be, cliquer sur « Publications » puis entrer le terme de recherche « Infospot », publication du 30/10/2018

Nouveautés médicaments

Informations récentes décembre 2018: ibuprofène + pseudoéphédrine, ceftazidime + avibactam, acide acétylsalicylique + dipyridamole, flavoxate, misoprostol à usage vaginal, ézétimibe, dapagliflozine, erratum brivaracétam

Nouveautés en première ligne
- ibuprofène + pseudoéphédrine

Nouveautés en médecine spécialisée
- ceftazidim + avibactam

Suppressions
- acide acétylsalicylique + dipyridamole
- flavoxate
- misoprostol à usage vaginal

Autres modifications Remboursement
- remboursement dapagliflozine
- remboursement ézétimibe
- erratum: brivaracétam

▼: 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

Association fixe ibuprofène + pseudoéphédrine (Sinuphene®, chapitre 17.3.1.3.)

L'avis du CBIP est que la balance bénéfice/risque de l'association ibuprofène + pseudoéphédrine est négative. Son usage est déconseillé.

Indication selon le RCP. Une association fixe composée d'ibuprofène + pseudoéphédrine (Sinuphene®) est sur le marché, avec pour indication le traitement symptomatique de la rhinosinusite aiguë, associée à des céphalées et/ou de la fièvre, chez les adultes et adolescents à partir de 15 ans.[1]

Sécurité. Ces deux molécules, même à doses thérapeutiques, exposent aux effets indésirables connus des AINS et vasoconstricteurs: saignements gastro-intestinaux, risque cardiovasculaire (infarctus et AVC), insuffisance rénale pour l'ibuprofène, et hypertension, arythmies, pustulose exanthématique aiguë généralisée, convulsions, psychose et hallucinations pour la pseudoéphédrine. Comme pour toute association fixe, il n'est pas possible d'adapter séparément la dose d'un des composés, ce qui pose problème vu les variabilités individuelles de tolérance. Le patient peut aussi ne pas être conscient que cette association contient un AINS et en prendre par ailleurs, avec un risque de surdosage.
Les contre-indications et interactions médicamenteuses sont celles des 2 molécules et sont nombreuses.

Coût. Le prix est de 11,15€ pour 24 comprimés.

Nouveautés en médecine spécialisée

Association fixe ceftazidime + avibactam (Zavicefta®▼, chapitre 11.1.1.2.3.)

Le CBIP conseille de limiter l'usage de cette association afin de diminuer le développement des résistances. Ces dernières années, de nouveaux antibiotiques ont été développés pour contrer les problèmes de résistance bactérienne [voir aussi Folia octobre 2016]. Cependant, les études sont faites sur un petit nombre de patients, et sont des études de non-infériorité uniquement. Ces molécules ont un coût largement supérieur aux molécules de référence.[2] Cette association pourrait être utile chez les patients présentant une infection résistante aux céphalosporines, afin de limiter l'utilisation des carbapénèmes.[3]

Indication selon le RCP. Une association fixe à base de ceftazidime (une céphalosporine de 3ème génération) + avibactam (un

nouvel inhibiteur des ß-lactamases) est mise sur le marché. Cette association à usage intraveineux (Zavicefta®▼) a pour indication le traitement, chez l'adulte, des infections intra-abdominales compliquées, des infections urinaires compliquéeset des pneumonies nosocomiales, ainsi que des infections dues à des bactéries Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

Efficacité. De petites études de non infériorité ont évalué l'efficacité cette association chez des patients présentant une pneumonie nosocomiale ou une infection intra-abdominale ou urinaire haute compliquée. Une infection compliquée est définie selon des critères cliniques associés à un risque de complication (grossesse, immunodépression...). L'association ceftazidime + avibactam ajoutée au métronidazole ne s'est pas avérée moins efficace qu'un carbapénème sur des critères d'évaluation cliniques, mais uniquement pour des infections non graves. Elle n'a pas été comparée à une céphalosporine de 3ème génération.

Sécurité. Les principaux effets indésirables sont ceux de la ceftazidime (voir chapitre 11.1.1.2.3.), entre autres troubles digestifs et anxiété. La prudence est conseillée concernant le risque de réactions d'hypersensibilité, diarrhées à *Clostridium difficile*, insuffisances rénales, anémies hémolytiques, convulsions en cas d'insuffisance rénale.[3-6]
Le risque d'interactions médicamenteuses est faible.

Coût. Le prix de cette association est de 1060€ pour 10 flacons.

Suppressions

Association acide acétylsalicylique + dipyridamole (Aggrenox®, chapitre 2.1.1.3.)

L'association acide acétylsalicylique + dipyridamole (Aggrenox®) ne sera plus disponible à partir de fin décembre. Son rapport bénéfice/risque en prévention secondaire après AVC ou AIT était controversé. Chez les patients ayant présenté un AVC ou un AIT, le risque de récidive est important et justifie une prise en charge globale et poussée du risque cardiovasculaire. Le premier choix médicamenteux est l'acide acétylsalicylique à faible dose (75 à 100 mg) [voir Fiche de Transparence "AVC: prévention secondaire"].

Flavoxate (Urispas®, chapitre 7.1.1.)

Le **flavoxate** (**Urispas®**) est retiré du marché. Il était utilisé sans preuve d'efficacité dans l'incontinence d'urgence liée à l'instabilité vésicale. Dans l'incontinence d'urgence, la prise en charge repose essentiellement sur des mesures non-médicamenteuses, en particulier l'entraînement vésical [voir aussi la Fiche de Transparence "Incontinence urinaire"].

Misoprostol à usage vaginal (Mysodelle®, chapitre 6.4.1.)

Le **misoprostol à usage vaginal** (**Mysodelle®**) est retiré du marché pour raisons commerciales. Il était utilisé pour l'induction du travail à partir de la 36ème semaine de grossesse.

Autres modifications

Remboursement dapagliflozine

Depuis le 1er octobre, les conditions de remboursement ont changé pour certaines gliflozines (inhibiteurs du SGLT2). La **dapagliflozine** (**Forxiga®**, chapitre 5.1.8) et l'association **dapagliflozine + metformine** (**Xigduo®**, chapitre 5.1.10) peuvent maintenant, sous certaines conditions, être remboursées en association avec une gliptine (inhibiteur de la DPP-4). Pour plus d'informations, voir le site de l'INAMI.

Remboursement ézétimibe

L'**ézétimibe** (**Ezétrol®**, chapitre 1.12.5) est maintenant remboursé en catégorie b et ne nécessite plus l'accord préalable du médecin conseil. L'ézétimibe en monothérapie n'a pas d'effet démontré sur la morbidité ou la mortalité. En association avec la simvastatine chez des patients avec une insuffisance rénale et chez des patients avec un syndrome coronarien récent, un effet favorable a été constaté sur la morbidité cardiovasculaire par rapport à la simvastatine seule, mais pas sur la mortalité.

Erratum: brivaracétam

Dans nos infos récentes de novembre 2018, nous écrivions à propos du **brivaracétam** (**Briviact®**, chapitre 10.7.1.3): "Son coût est d'environ 100€ pour 2 mois de traitement, ce qui est nettement plus cher que le prix *des autres antiépileptiques*". Ceci n'est pas correct et est rectifié comme suit: "Son coût est d'environ 100€ pour 2 mois de traitement, ce qui est nettement plus cher que *la plupart des autres antiépileptiques*".

Sources

1 Sinuphene®, Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Deak D et al. Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria? A review of U.S. Food and Drug Administration–approved antibiotics, 2010–2015. Ann Intern Med 2016 May 31 (http://dx.doi.org/10.7326/M16-0291).

3 Ceftazidime + avibactam - Zavicefta°. Une option en cas de résistance aux céphalosporines*La Revue Prescrire* 2017;37:816-818

4 Zavicefta®, Résumé des Caractéristiques du Produit

5 Zavicefta®, EPAR Assessment Report EMA

6 New Combo Antibacterial Approved for Complicated Intra-Abdominal Infections, UTIs, Kristin J.Kelley. NEJM Journal Watch February 27, 2015 https://www.jwatch.org/fw109913/2015/02/27/new-combo-antibacterial-approved-complicated-intra

Pharmacovigilance

Opioïde + benzodiazépine (ou Z-drug): combinaison avec conséquences potentiellement graves

Lorsqu'on associe plusieurs médicaments ou produits à effet sédatif, il y a un risque de sédation excessive, et le risque de baisse de vigilance ou des capacités de réaction augmente encore [voir l'article "Interactions entre les médicaments et l'alcool" dans les Folia de mars 2017 pour une liste des médicaments à effet sédatif]. Plus spécifiquement, des avertissements ont été émis ces dernières années quant aux conséquences potentiellement graves (dépression respiratoire, coma, décès) en cas de combinaison d'opioïdes et de benzodiazépines (ou Z-drugs), ou d'autres produits sédatifs (y compris l'alcool). La *Food and Drug Administration* américaine a renforcé en 2016 les avertissements à ce sujet dans les RCP et les notices des opioïdes (comme analgésique ou antitussif) et des benzodiazépines (et des *Z-drugs*).[1]

En réponse à cela les autorités sanitaires européennes ont décidé en 2018 d'inclure des recommandations équivalentes dans les RCP et notices de ces médicaments dans les pays de l'Union Européenne[2,3]. Si l'on décide de prescrire des opioïdes en combinaison avec des benzodiazépines (ou des *Z-drugs*) ou d'autres produits sédatifs, la durée du traitement doit être aussi courte que possible et la posologie aussi faible que possible. Dans le groupe spécifique des patients traités pendant une longue période (parfois à vie) par la méthadone ou la buprénorphine dans le cadre d'un traitement de substitution en cas de dépendance aux opiacés, la FDA appelle à plus de prudence et de retenue dans la prescription de benzodiazépines (ou de Z-drugs) ou d'autres produits sédatifs.[1]

La raison du renforcement des recommandations par la FDA était d'une part des indications d'une augmentation du nombre d'utilisateurs aussi bien d'un analgésique opioïde que d'une benzodiazépine, et d'autre part des signes d'une augmentation du nombre d'admissions et de cas de décès par surdosage dans lesquels aussi bien un analgésique opioïde qu'une benzodiazépine sont impliqués.[1] Il ressortait aussi d'une étude de cohorte américaine que le risque de surdosage avec évolution fatale serait 10 fois supérieur chez les patients sous analgésique opioïde + benzodiazépine que chez ceux qui ne prenaient qu'un analgésique opioïde (7,0 pour 10 000 personnes années par rapport à 0,7 pour 10 000 personnes années).[1] D'autres médicaments sédatifs et l'alcool semblaient aussi être souvent impliqués dans les décès liés aux analgésiques opioïdes.[1]

Commentaire du CBIP

Avec l'utilisation croissante des opioïdes au niveau mondial, en particulier dans le contexte de la douleur chronique non cancéreuse [voir Folia février 2018] et la problématique de l'utilisation fréquente de benzodiazépines, il est important d'être attentif aux risques liés à l'utilisation concomitante de ces médicaments, et de ne prescrire de telles combinaisons qu'exceptionnellement, après avoir évalué attentivement les risques et les bénéfices. En ce qui concerne les opioïdes, il n'existe actuellement aucune preuve solide de leur efficacité à long terme dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse [voir Folia septembre 2016, Folia février 2018 et Répertoire chapitre 8.3.], et l'utilité des opioïdes (codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine), et des antitussifs en général, en cas de toux est très limitée [voir Répertoire, chapitre 4.2.1.]. Pour les benzodiazépines et les *Z-drugs*, les indications doivent également être posées de manière stricte [voir Répertoire chapitre 10.1.].

Sources spécifiques

1 FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Augustus 2016. Via https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm. FDA Drug Safety Communication: FDA urges caution about withholding opioid addiction medications from patients taking benzodiazepines or CNS depressants: careful medication management can reduce risks. Via https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm575307.htm

2 Concomitant use of benzodiazpines/benzodiazepine like products and opioids. Advice from CMDh (februari 2018). Via http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/CMDh_372_2018_Rev0_02_2018.pdf

3 AFMPS. Flash VIG-news: benzodiazépines (et apparentés) et opioïdes: risques graves associés à leur usage concomitant. Via https://www.afmps.be/fr/news/flash_vig_news_benzodiazepines_et_apparentes_et_opioides_risques_graves_associes_a_leur_usage

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.