FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2019

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

FOCUS

Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs

Cet article fournit des schémas pratiques pour diminuer progressivement ou pour convertir les antidépresseurs. Le but étant de réduire au minimum les manifestations de sevrage, et ainsi augmenter les chances de réussite de l'arrêt ou de l'adaptation posologique des antidépresseurs.

Trois études majeures le confirment: l'acide acétylsalicylique n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire primaire

Antibiotiques en cas de diverticulite non compliquée?

Un suivi de l'étude DIABOLO fournit des arguments supplémentaires selon lesquels, du moins chez les patients présentant un premier épisode de diverticulite non compliquée, les antibiotiques n'offrent pas d'avantages à court et à long terme, bien que certaines questions restent sans réponse.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- patiromère (Veltassa®)

Nouveautés en oncologie

- pégaspargase (Oncaspar®)

Suppressions

- alimémazine (Théralène®)
- cibenzoline (Cipralan®)
- nitroglycérine sublinguale (Nitrolingual®)

Autres modifications

- corticostéroïdes à usage nasal

PHARMACOVIGILANCE

Effets indésirables de la mélatonine

La Revue Prescrire a fait pour la mélatonine le bilan des effets indésirables (surtout réactions gastro-intestinales, neurologiques, psychiques et cutanées) et des interactions. La plupart de ces incidents ne sont pas graves, mais d'autres aspects tels que l'efficacité limitée, font que la mélatonine ne peut pas être recommandée dans la prise en charge de l'insomnie.

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Lors de l'arrêt progressif d'un antidépresseur, le médecin doit être en mesure de donner des avis concrets à son patient pour s'assurer que cela peut se faire avec le moins de problèmes possible. Ces recommandations pouvant être assez complexes, ce numéro des Folia indique les points importants pour cet arrêt progressif et contient des schémas dégressifs concrets avec des informations complémentaires sur les unités de dosage en magistrale si celles-ci s'avèrent nécessaires.

Les avis concernant la place de l'acide acétylsalicylique (AAS) dans la prévention cardiovasculaire primaire ont déjà été modifiés à plusieurs reprises dans le passé. Selon les données actuellement disponibles, l'AAS n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire primaire, sauf peut-être chez les patients qui présentent le risque cardiovasculaire le plus élevé avec un risque faible de saignement. Une notion importante dans ce contexte est que les critères utilisés pour représenter le risque cardiovasculaire ne sont pas toujours les mêmes, mais que ceux-ci peuvent différer selon l'étude ou la directive faisant référence à un tel risque. Certaines analyses du risque cardiovasculaire évaluent un risque de morbidité cardiovasculaire et d'autres un risque de mortalité cardiovasculaire. Les critères d'évaluation cardiovasculaires lors de l'évaluation du risque de morbidité cardiovasculaire ne sont non plus pas toujours les mêmes. Il est donc essentiel de bien analyser cela lorsqu'on lit un pourcentage de risque cardiovasculaire avec la qualification correspondante de faible/modéré/élevé.

Focus

Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs

Les médecins sont régulièrement confrontés à la question de savoir comment arrêter progressivement un antidépresseur (en anglais: *tapering*) ou comment passer correctement d'un antidépresseur à un autre. L'arrêt ou l'interruption soudaine d'un traitement peut en effet causer des manifestations de sevrage, principalement vertiges, nausées, léthargie, tremblements, anorexie et céphalées. Le choix du schéma dégressif se base sur un consensus et des avis d'experts. Il est recommandé de diminuer progressivement les antidépresseurs sur une période d'au moins 2 à 4 semaines, la demi-vie de l'antidépresseur étant un facteur important. La dégression se fait plus lentement en présence de facteurs de risque (une dose de départ plus élevée, des symptômes lors de l'omission d'une prise ou de tentatives d'arrêt antérieures qui ont échoué) ou lorsque des manifestations de sevrage apparaissent pendant l'arrêt progressif. Cet article propose des schémas concrets pour l'arrêt progressif et la conversion. Le partage de la prise de décision entre le médecin et le patient, le suivi régulier par le médecin et, si possible, le soutien psychologique, sont essentiels.

Un médecin est souvent confronté à la question de savoir comment arrêter progressivement un antidépresseur (en anglais:*tapering*), par exemple à la fin du traitement d'une période de dépression. L'arrêt progressif peut également être nécessaire pour remplacer un produit par un autre s'il y a des effets indésirables ou si l'effet est insuffisant lors de l'utilisation du premier médicament. Cependant, des recommandations basées sur des preuves font défaut. La *Nederlands Huisartsen Genootschap* et l'*Australian Prescriber* ont développé des outils pratiques basés sur une combinaison des dernières publications scientifiques, des connaissances en psychopharmacologie, des avis d'experts et des expériences pratiques[1,2]. Ce texte s'en inspire largement et vise à fournir des orientations concrètes pour l'arrêt ou la conversion d'antidépresseurs. La prise de décision partagée (*shared decision making*) entre le patient et le médecin est essentielle pour obtenir un bon arrêt progressif ou une conversion correcte.

Manifestations de sevrage

L'arrêt brutal, l'interruption ou la conversion soudaine d'un antidépresseur peut mener à des manifestations de sevrage qui consistent généralement en *des vertiges, des nausées, une léthargie, des tremblements, une anorexie et des céphalées*.

Dans l'article du NHG, les manifestations de sevrage sont divisées en 8 groupes:

- *Symptômes pseudo-grippaux:* céphalées, léthargie, transpiration, frissons, fatigue, perte d'appétit, douleurs musculaires
- *Troubles du sommeil*: difficultés à s'endormir, cauchemars
- *Symptômes gastro-intestinaux*: nausées, vomissements, diarrhée et anorexie
- *Problèmes d'équilibre*: vertiges et troubles de la coordination
- *Symptômes sensoriels*: sensations de choc électrique, paresthésies et pallinopsie (c.-à-d. longue rétention visuelle d'images rémanentes d'un objet ou d'une personne après sa disparition dans le champ visuel)
- *Troubles psychologiques*: anxiété, morosité et excitabilité/irritabilité ou apparition de (d'hypo)manie (désinhibition)
- *Symptômes extrapyramidaux*: mouvements anormaux et tremblements
- *Autres symptômes*: troubles cognitifs et troubles du rythme cardiaque.[1,3,9]

Ces symptômes surviennent surtout avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) mais peuvent aussi survenir avec les antidépresseurs tricycliques (ATC) et autres.

Les manifestations de sevrage se produisent habituellement dans les quelques jours après l'arrêt d'un antidépresseur ou après la réduction de la dose, rarement après 1 semaine, et disparaissent généralement complètement en 1 à 3 jours lorsque l'antidépresseur initial (ou la dose précédente) est réinstauré. Cependant, si les symptômes persistent plus d'une semaine, il y a lieu de penser plutôt à une récidive de dépression ou de troubles anxieux. La distinction entre une rechute et des manifestations de sevrage peut parfois être difficile.

La prévalence des manifestations de sevrage lors de l'arrêt brutal d'un antidépresseur varie, selon les études, entre 20 et 78% des patients[1]. Il ressort d'une synthèse méthodique récente que l'arrêt progressif diminue l'apparition de ces symptômes[10]. Plus la demi-vie est longue (comme pour la fluoxétine), moins les manifestations de sevrage sont fréquentes (voir *Tableau 1*). Il existe toutefois également de fortes différences entre les individus. Les **facteurs de risque** de survenue de manifestations de sevrage sont les suivants:

- si le patient a été traité avec des doses plus élevées d'ISRS/IRSN pour obtenir un effet thérapeutique;

- si de telles manifestations sont déjà survenues lors de l'interruption du traitement (en raison d'une inobservance du traitement par exemple);
- en cas d'échec de tentatives d'arrêt antérieures.

Le tableau ci-dessous indique (approximativement) les demi-vies des antidépresseurs les plus couramment utilisés (dans les RCP)[2].

Tableau 1: demi-vies moyennes de quelques antidépresseurs fréquemment utilisés

Antidépresseur	Demi-vie moyenne (exprimée en jours)
Citalopram	1,5
Escitalopram	1,5
Paroxétine	1,0
Sertraline	1,1 - 1,3
Fluoxétine	4 – 16*
Fluvoxamine	0,6
Duloxétine	0,5
Venlafaxine	0,6**
Amitriptyline	1 – 1,9
* Fluoxétine + le métabolite actif norfluoxétine	
** Venlafaxine + le métabolite actif desvenlafaxine	

Concrètement: l'arrêt progressif

Une revue systématique a examiné l'efficacité des différentes méthodes d'arrêt des antidépresseurs (*Maund 2019*), mais aucun schéma concret n'y est présenté. On en conclut que la thérapie cognitive de soutien ou la thérapie comportementale basée sur la pleine conscience (*mindfulness*) contribue à prévenir une rechute ou à réduire les manifestations de sevrage[10]. La plupart des arguments en faveur d'un arrêt plus progressif proviennent de rapports de cas, de la recherche observationnelle par cohortes (*Groot 2018*), d'une étude prospective randomisée (*Tint 2018*) et de revues de la littérature (*Haddad 2007*)[6,7,8]. Il en ressort que la *durée de l'arrêt progressif devrait être d'au moins 2 à 4 semaines* parce qu'il y a alors moins de manifestations de sevrage ou que celles-ci sont perçues comme étant moins sévères[6].
La méthode d'arrêt progressif dépend du choix d'arrêter ou non l'antidépresseur, de réduire la dose ou de passer d'un antidépresseur à un autre.

1. Arrêt ou réduction de la dose de l'antidépresseur

Si l'objectif est d'arrêter complètement la prise de l'antidépresseur, la *présence de facteurs de risque*, *l'apparition et la gravité des manifestations de sevrage pendant le processus de dégression* sont les facteurs déterminants. Il est donc important de surveiller le patient régulièrement[3,4]. En général, dans le cadre d'un schéma d'arrêt progressif, il est déconseillé de prendre des antidépresseurs, en particulier des ISRS et des ISRSN tous les deux jours (1 jour bien, 1 jour pas), parce qu'en raison de leur courte demi-vie, cela correspond chaque fois à un arrêt brutal, ce qui peut provoquer des manifestations de sevrage. La fluoxétine, qui a une longue demi-vie, est une exception à cette règle.

La fluoxétine a une longue demi-vie, entraînant moins de fluctuations dans les concentrations plasmatiques et donc moins de manifestations de sevrage, au cas où certaines prises ont été manquées. Pour cette raison il est parfois suggéré, lors de l'arrêt progressif d'antidépresseurs à demi-vies plus courtes, de les diminuer progressivement jusqu'à la dose cible journalière et de les remplacer ensuite par la fluoxétine à raison de 20 mg/jour pendant 7 jours, après quoi on peut arrêter le traitement. Cependant, cette méthode d'arrêt progressif est moins bien décrite et argumentée. Elle n'est donc pas recommandée.

- **Si aucun facteur de risque n'est présent au préalable,** seules de légères manifestations de sevrage sont habituellement à prévoir. Il est important d'en informer préalablement le patient (même dès l'instauration de l'antidépresseur) et de le rassurer lorsque ces symptômes surviennent. On peut diminuer progressivement avec les doses d'ISRS, d'IRSN et d'ATC disponibles dans le commerce. Une dose plus élevée que la dose cible journalière normalement recommandée (telle qu'indiquée dans la posologie des différents antidépresseurs dans le Répertoire) peut être diminuée progressivement jusqu'à cette dose cible sur une période de 2 à 4 semaines (*étape 1 dans le tableau 2*). Après une prise journalière de cette dose cible pendant au moins 2 semaines, celle-ci peut alors être réduite de moitié (*étape 2*). Cette demi-dose peut ensuite être interrompue après 2 à 4 semaines (*étape 3*). Un exemple d'un tel schéma d'arrêt progressif des antidépresseurs les plus couramment utilisés en première ligne (en Belgique) est présenté dans le Tableau 2. Cela implique que certains comprimés doivent être divisés au moyen d'un coupe-comprimés à l'étape 2.

Tableau 2: Schéma d'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque (selon le NHG)

Etape	Duur	Unité	CIT	EsCIT	FLV	FLX	PAR	SER	DUL	VLX	AMT
Etape 1	**2 à 4 semaines**	**mg/d**	***20***	***10***	***100***	***20***	***20***	***50***	***60***	***75***	***75***
Etape 2	**2 semaines**	**mg/d**	***10*** [1]	***5***	***50*** [1]	***0***	***10*** [1]	***25*** [1]	***30***	***37,5***	***35*** [2]
Etape 3	**2 à 4 semaines**	**mg/d**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, DUL = duloxétine, FLV = fluvoxamine, FLX = fluoxétine, PAR = paroxétine, SER = sertraline, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline; cases en gris et en italique = antidépresseurs disponibles dans le commerce

[1] Les comprimés doivent de préférence être divisés au moyen d'un coupe-comprimés.

[2] Par une combinaison des formes à 10 mg et 25 mg disponibles dans le commerce.

S'il y a cependant trop de manifestations de sevrage, la dose peut être ramenée à la dose précédente qui n'entraînait pas de symptômes. Ceux-ci disparaissent alors généralement en 1 à 3 jours, après quoi la dose de l'antidépresseur pourra être réduite plus lentement. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser le schéma dégressif du Tableau 3. Une exception est la fluoxétine, qui a une longue demi-vie, permettant de passer de 20 mg à 0 mg sans diminuer progressivement. Si on dépasse la dose cible journalière recommandée, la fluoxétine n'a probablement pas non plus besoin d'être réduite à cette dose sur une période de 2 à 4 semaines.

- **Si des facteurs de risque sont présents au préalable,** on peut s'attendre à des manifestations de sevrage plus prononcées. Il en résulte alors toujours une diminution plus lente de la dose (voir Tableau 3). Ici également, la dose doit d'abord être diminuée progressivement sur une période de 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible journalière de l'antidépresseur recommandée. Par la suite, on continue à diminuer progressivement par semaine. En cas de manifestations de sevrage, la diminution progressive peut se faire encore plus lentement.

Tableau 3: Schéma d'arrêt progressif en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque (selon le NHG)

Etape	Durée	Unité	CIT	EsCIT	FLV	PAR	SER	DUL	VLX	AMT
Etape 1	**1 semaine**	**mg/d**	***20***	***10***	***100***	***20***	***50***	***60***	***75***	***75***
Etape 2	**1 semaine**	**mg/d**	***10***	***5***	***50***	***10***	***25***	***30***	***37,5***	***50***
Etape 3	**1 semaine**	**mg/d**	**6**	**3**	**30**	**7**	**15**	**15**	**20**	**40**
Etape 4	**1 semaine**	**mg/d**	**4**	**2**	**20**	**5**	**10**	**10**	**12**	**30**
Etape 5	**1 semaine**	**mg/d**	**3**	**1,5**	**15**	**3**	**7,5**	**6**	**7**	***25***
Etape 6	**1 semaine**	**mg/d**	**2**	**1**	**10**	**2**	**5**	**4**	**5**	**20**
Etape 7	**1 semaine**	**mg/d**	**1**	**0,5**	**5**	**1**	**2,5**	**2**	**3**	**15**
Etape 8	**1 semaine**	**mg/d**	**0,5**	**0,25**	**2,5**	**0,5**	**1,2**	**1**	**2**	***10***
Etape 9	**1 semaine**	**mg/d**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**		**1**	**5**
Etape 10		**mg/d**							**0**	**0**

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, FLV = fluvoxamine, PAR = paroxétine, SER = sertraline, DUL = duloxétine, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline; cases en gris foncé et en italique = antidépresseurs disponibles; cases en gris clair = préparations magistrales

Les cases en gris foncé et en italique dans les Tableaux 2 et 3 représentent les dosages des antidépresseurs qui sont disponibles (ou lorsqu'une seule division avec un coupe-comprimés est nécessaire); les zones en gris clair sont les dosages qui peuvent être prescrits en magistrale. Dans ce cas, il est recommandé de faire préparer par le pharmacien le nombre de milligrammes dans des capsules plutôt que d'utiliser un coupe-comprimés ou de casser les comprimés, ceci en raison du risque d'erreurs de dosage trop importantes. Les formes d'administration liquides de l'antidépresseur, préparées en magistrale, ne sont pas recommandées en raison du risque accru d'erreurs de dosage, surtout à faibles doses.

Contrairement aux Pays-Bas, une livraison spécifique pour des médicaments de sevrage (*tapering*) n'est actuellement pas encore disponible en Belgique. Il s'agit de "bandelettes médicamenteuses" dans lesquelles des comprimés d'antidépresseurs pré-préparés sont présents, en quantités décroissantes, qui peuvent être prises successivement[5].

Pendant la période d'arrêt progressif, il n'est pas nécessaire de prescrire en magistrale chaque dose de l'antidépresseur du schéma séparément. Différentes doses de capsules sont simplement combinées pour obtenir les doses de diminution progressive correctes. Pour éviter les erreurs, il est préférable d'utiliser des piluliers hebdomadaires et/ou des capsules de différentes couleurs. Des accords précis entre le médecin, le pharmacien et le patient sont donc nécessaires. Le Tableau 4 donne des exemples de doses de capsules pour les unités de dosage magistrales requises des schémas d'arrêt progressif proposés. Le patient doit prendre un maximum de 2 capsules par jour; d'autres combinaisons sont bien sûr également possibles.

Tableau 4: Doses minimales de capsules requises

Antidépresseur	Capsules requises
Citalopram	Capsules de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg
Escitalopram	Capsules de 0,25 mg, 0.5 mg, 1 mg et 2 mg
Fluvoxamine	Capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg
Paroxétine	Capsules de 0,5 mg, 1 mg, 2mg et 5 mg
Sertraline	Capsules de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg
Duloxétine	Capsules van 1 mg, 2 mg, 5 mg en 10 mg
Venlafaxine	Capsules van 1 mg, 2 mg, 5 mg en 10 mg
Amitriptyline	Capsules van 5mg, 10mg en 20 mg

Pour se faire une idée du prix d'un schéma d'arrêt progressif, le tableau ci-dessous indique les prix approximatifs des schémas proposés dans les tableaux 3 et 4. Le prix d'une préparation magistrale remboursable est la somme des éléments suivants:

- chaque module requis (c.-à-d. un maximum de 10 modules d'une dose spécifique) coûtant au maximum 1,23 EUR de ticket modérateur (pour le statut Omnio, le ticket modérateur n'est que de 0,32 EUR par module).
- Le conditionnement de la spécialité nécessaire à la préparation, ou la matière première. Le ticket modérateur est donné sur le site Web du CBIP. Il peut varier d'une spécialité à l'autre et au fil du temps.

Pour le citalopram par exemple (au 5 mars 2019): le prix de la boîte la moins chère est de 3,23 euros (28x20 mg, séc.) + 8 fois 1,23 euros (1 module 0,5 mg, 3 modules 1 mg, 3 modules 2 mg et 1 module 5 mg) = 13,07 euros de ticket modérateur.

Tableau 5: Prix des schémas dégressifs proposés pour le patient (ticket modérateur)

Antidépresseur	Capsules requises	Prix de la boîte la moins chère	Modules	Ticket modérateur total (tarif normal)
Citalopram	0,5 mg (7[1]), 1 mg (21), 2 mg (28) et 5 mg (7)	3,23 EUR 28x20mg (séc.)	8	13,07 EUR
Escitalopram	0,25 mg (7), 0,5 mg (14), 1 mg (21) et 2 mg (21)	2,4 EUR 28x 5mg	9	13,47 EUR
Fluvoxamine	2,5 mg (7), 5 mg (14), 10 mg (21) et 20 mg (14)	3,05 EUR 30x 100mg (séc.)	8	12,89 EUR
Paroxétine[5]	0,5 mg (7), 1 mg (14), 2mg (21) et 5 mg (14)	2,96 EUR 28x 20mg (séc.)	8	12,80 EUR
Sertraline	1,25 mg (7), 2,5 mg (14), 5 mg (21) et 10 mg (14)	10,30 EUR 30x 50mg (séc.)	8	13,14 EUR
Duloxetine	1 mg (14), 2 mg (21), 5 mg (14) et 10 mg (14)	13,35 EUR 28x 30mg	9 (4x ≥13,45 EUR[2]/ préparation)	Pas de ticket modérateur mais le plein tarif, au moins 67,15 EUR[4]
Venlafaxine	1 mg (14), 2 mg (28), 5 mg (14) et 10 mg (21)	11,11 EUR 28 x 37,5mg	10 (4x ≥13,45 EUR[2]/ préparation)	Pas de ticket modérateur mais le plein tarif, au moins 64,91 EUR[4]
Amitriptyline[5]	5mg (14), 10mg (n-M) et 20 mg (n-M)	0,61 EUR 100 x 10mg	2	3,07 EUR[3]

[1] Les chiffres entre parenthèses dans la colonne "Capsules requises" correspondent au nombre de capsules de cette dose particulière requise dans les schémas dégressifs proposés.

[2] Le pharmacien peut facturer des frais s'il le souhaite. Cela n'a pas été établi. Le montant de 13,45 EUR est ce que l'INAMI prévoit et rembourse au pharmacien pour des préparations remboursées et n'est donné qu'à titre indicatif.

[3] Le pharmacien peut facturer des frais s'il le souhaite. Cela n'a pas été établi. Le montant de 13,45 EUR est ce que l'INAMI prévoit et rembourse au pharmacien pour des préparations remboursées et n'est donné qu'à titre indicatif

[4] Une préparation magistrale n'est pas remboursable si l'on part de comprimés gastro-résistants ou de comprimés à libération prolongée. La duloxétine et la venlafaxine n'existent que sous cette forme, c'est pourquoi le prix total est payé.
[5] L'amitriptyline (Redomex) et la paroxétine (Seroxat) existent aussi comme matières premières, mais elles ne sont pas remboursées; le pharmacien doit utiliser la spécialité pour garder la préparation remboursable. Dans ce cas, il est préférable de ne pas prescrire les doses, disponibles dans le commerce, en DCI (sous la Dénomination Commune Internationale).

On peut mettre toutes les préparations d'un schéma d'arrêt progressif d'une molécule sur une seule prescription. On peut prescrire sur une seule prescription jusqu'à **un maximum de 6 modules** (60 gélules) pour **1 posologie spécifique**. Cette limite n'est dépassée nulle part dans les schémas proposés. Nous donnons ci-dessous 3 exemples (citalopram, paroxétine et amitriptyline) de la manière dont les prescriptions magistrales doivent être rédigées en cas d'utilisation des schémas d'arrêt progressif proposés:

Citalopram	R/ citalopram 5mg f. gel. 1 DT 7 S/ selon le schéma d'arrêt progressif R/ citalopram 2mg f. gel. 1 DT 28 S/ selon le schéma d'arrêt progressif R/ citalopram 1 mg f.gel. 1 DT 21 S/ selon le schéma d'arrêt progressif R/ citalopram 0,5 mg f.gel. 1 DT 7 S/ selon le schéma d'arrêt progressif
Amitriptyline	R/ Redomex 5mg f. gel. 1 DT 14 S/ selon le schéma d'arrêt progressif
Paroxetine	R/ Seroxat 5mg f.gel. 1 DT 14 S/ selon le schéma d'arrêt progressif

Le fait de suivre les conseils d'un médecin et de prendre au sérieux les manifestations de sevrage est non seulement important pour la réussite de l'arrêt progressif, mais également pour réduire le risque de rechute[3]. En outre, la revue systématique récente de Maund et al. (2019) montre qu'un accompagnement supplémentaire avec une thérapie comportementale cognitive ou basée sur la pleine conscience (*mindfulness*) y contribuent. Toutefois, les possibilités à cet égard sont souvent limitées[3,10].

2. Conversion entre les antidépresseurs

Il existe 4 méthodes pour passer d'un antidépresseur à l'autre[2]:

1. Le *conservative switch* consiste en la réduction progressive lente (sur 2 à 4 semaines) de l'antidépresseur qui doit être arrêté; après quoi, on attend 5 fois la demi-vie de ce médicament (dite période de *wash-out*) avant d'instaurer le nouvel antidépresseur. Cela peut être moins efficace car cela prend beaucoup de temps et le nouvel antidépresseur ne peut être instauré qu'ultérieurement.

2. Avec le *moderate switch*, la diminution se fait plus rapidement, en deux jours environ, suivie par la période de *wash-out* puis l'instauration du nouvel antidépresseur.

3. Avec le *cross-taper switch* , on peut déjà instaurer le traitement progressivement avec le nouvel antidépresseur pendant la période de réduction progressive du premier médicament et sans période de *wash-out*.

4. On peut convertir brusquement d'un antidépresseur à l'autre sans diminuer progressivement ou prévoir une période de*wash-out*, à condition qu'il n'y ait aucune interaction possible. Il s'agit du*direct switch*.

Le "*cross-taper*" et le "*direct switch*" seront suivis de préférence par un psychiatre, mais le "*conservative* " et "*moderate switch*" peuvent aussi être effectués par le médecin généraliste:
Trois choses ne doivent pas être oubliées:

- Plus la conversion se fait rapidement, plus le risque de manifestations de sevrage est élevé.
- Toute conversion peut entraîner des manifestations de sevrage.
- Tous les antidépresseurs ne peuvent être commencés ou interrompus au même moment, en d'autres termes : le *cross-tapering* est parfois déconseillé.

Le Tableau 6 propose les conversions possibles entre les antidépresseurs les plus couramment utilisés. Les situations dans lesquelles **seule** une conversion conservative (*conservative switch*) est recommandée, sont indiquées, de même que les antidépresseurs qui ne peuvent pas être administrés concomitamment. Si le *cross-tapering* est possible, ceci est mentionné également. On peut parfois aussi supprimer la période de *wash-out* et commencer immédiatement avec le nouveau médicament. Lorsque cela est possible, cela est également indiqué. Pour autant que l'expertise soit suffisante, il est possible de suivre ces schémas plus courts en tant que médecin généraliste, mais il est également possible, en concertation avec le patient, de choisir, dans ces cas, d'appliquer le *moderate* ou *conservative switch*: on diminue progressivement le premier antidépresseur sur 2 jours (moderate) ou sur environ 2 à 4 semaines (conservative), puis on attend pendant la période de *wash-out*, après quoi le traitement avec le nouveau médicament est instauré. Toute conversion doit faire l'objet d'une surveillance stricte et, si possible, être accompagnée d'une thérapie cognitive ou comportementale basée sur la conscience (*mindfulness*). Il est toujours possible que le programme de conversion doive être adapté par une méthode plus lente, en fonction du patient, de la maladie et/ou d'autres médicaments utilisés à ce moment-là[2].

Tableau 6: Schéma de switch entre les antidépresseurs (basé sur Keks et al., Australian Prescriber 2016)

de/vers	CIT/EsCIT/PAR/SER	FLX	FLV	DUL/VLX	AMT
CIT/EsCIT/PAR/SER	Diminuer progressivement premier ISRS, en même temps commencer le deuxième ISRS à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement et arrêter ISRS, pas de wash-out, ensuite commencer FLX à 10 mg [2]	Diminuer progressivement et arrêter ISRS, pas de wash-out, ensuite commencer FLV à 50 mg [2]	Diminuer progressivement, en même temps commencer DUL/VLX à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement ISRS, en même temps commencer AMT à dose peu élevée (25 mg) [1]
FLX	Arrêter FLX (ou diminuer progressivement si >40mg/d), attendre 7 jours pour wash-out, ensuite commencer le deuxième ISRS à dose peu élevée [2] [3]		Arrêter FLX (ou diminuer progressivement si >40mg/d), attendre 14 jours pour wash-out, ensuite commencer FLV à 50mg [2] [3]	Diminuer progressivement et arrêter FLX, attendre 7 jours pour wash-out, ensuite commencer DUL/VLX à dose peu élevée [2] [3]	Arrêter FLX (ou diminuer progressivement si >40mg/d), attendre 14 jours pour wash-out, ensuite commencer AMT à dose peu élevée (25mg) pendant 3 semaines [4]
FLV	Diminuer progressivement et arrêter FLV, pas de wash-out, ensuite commencer ISRS à dose peu élevée [2]	Diminuer progressivement et arrêter FLV, pas de wash-out, ensuite commencer FLX à 10 mg [2]		Diminuer progressivement et arrêter FLV, pas de wash-out, ensuite commencer DUL/VLX à dose peu élevée [2]	Diminuer progressivement FLV, en même temps commencer AMT à 25mg [1]
DUL/VLX	Diminuer progressivement DUL/VLX, en même temps commencer ISRS à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement et arrêter DUL/VLX, pas de wash-out, ensuite commencer FLX à 10mg [2]	Diminuer progressivement et arrêter DUL/VLX, pas de wash-out, ensuite commencer FLV à 50mg [2]	Diminuer progressivement DUL/VLX, en même temps commencer alternative IRSN à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement DUL/VLX, en même temps commencer AMT à 25 mg [1]
AMT	Diminuer progressivement AMT, en même temps commencer ISRS à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement et arrêter AMT, pas de wash-out, ensuite commencer FLX	Diminuer progressivement AMT, en même temps commencer FLV à 50mg [1]	Diminuer progressivement AMT, en même temps commencer DUL/VLX à dose peu élevée [1]	

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, DUL = duloxétine, FLV = fluvoxamine, PAR = paroxétine, SER = sertraline, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline

[1] Il s'agit du cross-tapering, mais en tant que médecin généraliste, vous pouvez choisir de suivre le moderate ou le conservative switch comme schéma, ce qui réduit le risque de manifestations de sevrage. Cela signifie que le premier antidépresseur est diminué progressivement en 2 jours (moderate) ou en 2 à 4 semaines (conservative), après quoi on attend pendant la période de wash-out, et ensuite le nouveau médicament est instauré.

[2] Il n'est pas recommandé de prescrire conjointement ces 2 antidépresseurs.

[3] La fluoxétine peut encore interagir avec le nouvel antidépresseur jusqu'à 5-6 semaines après l'arrêt (principalement les doses plus élevées) en raison de sa longue demi-vie et de son métabolite actif.

[4] La fluoxétine peut augmenter la concentration des antidépresseurs tricycliques pendant plusieurs semaines.

Sources

1 KNMP, NHG, NVvP et MIND. Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's en SNRI's." September 2018.h(ttps://www.thuisarts.nl/depressie/ik-wil-antidepressiva-afbouwen)

2 Keks N. et al. Switching and stopping antidepressants. Australian Prescriber 2016; 39: 76-83.http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.039

3 Wilson E. et al. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. Ther Adv Psychopharmacol 2015, Vol. 5(6) 357–368. DOI: 10.1177/2045125315612334

4 Declercq T. et al. Depressie bij volwassenen. Richtlijn Domus Medica september 2017. https://domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20depressie%20bij%20volwassenen_0.pdf

5 Groot P.C. et al. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. Tijdschrift voor psychiatrie 55 (2013) 10: 789-794.

6 Groot P.C. et al. Antidepressant taperingstrips to help people safely come off medication. Psychosis 2018;10-2:142-5. DOI:10.1080/17522439.2018.1469163

7 Tint A. et al. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. J Psychopharmacol 2008;22:330-2. DOI: 10.1177/0269881107081550

8 Haddad P.M. et al. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Advances in Psychiatric Treatment 2007;13:447-57. DOI: 10.1192/apt.bp.105.001966

9 Pitchot W. et al. Syndrome de discontinuation associé aux antidépresseurs. Rev Med Liege 2007; 62 : 10 : 624-627

10 Maund E. et al. Managing antidepressant discontinuation: a systematic review. Ann. Fam Med 2019; 17: 52-60. DOI:10.1370/afm.2336

Focus

Trois études majeures le confirment: l'acide acétylsalicylique n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire primaire

Le CBIP soutient depuis de nombreuses années que l'acide acétylsalicylique n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire primaire. Le bénéfice limité sur la morbidité cardiovasculaire (mais pas sur la mortalité) ne l'emporte pas sur l'augmentation du risque d'hémorragie majeure.
Ceci est confirmé par les résultats publiés à l'automne 2018 de trois grandes études de prévention primaire, auprès de différents groupes de patients:
- l'étude ARRIVE chez les patients présentant un risque cardiovasculaire modéré et l'étude ASPREE chez les personnes âgées ne révèlent aucune différence significative entre l'acide acétylsalicylique et le placebo quant à l'incidence des évènements cardiovasculaires, mais il y avait une augmentation du risque d'hémorragies majeures dans le groupe sous acide acétylsalicylique;
- dans l'étude ASCEND, menée chez des patients diabétiques, on observe une diminution statistiquement significative mais limitée de l'incidence des évènements cardiovasculaires dans le groupe sous acide acétylsalicylique par rapport au groupe placebo, mais elle est atténuée par une augmentation tout aussi importante du risque d'hémorragies majeures dans le groupe sous acide acétylsalicylique.
Dans une méta-analyse publiée juste avant ces 3 grandes études, un lien possible entre le poids corporel et l'efficacité de l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardiovasculaire a été observé; ceci n'a pas été confirmé dans au moins 2 de ces 3 études majeures. Même après ces études, on ne sait pas si, pour la prévention cardiovasculaire, une adaptation de la dose d'acide acétylsalicylique en fonction du poids corporel est indiquée. Jusqu'à nouvel ordre, une dose de 80-100 mg d'acide acétylsalicylique demeure la dose recommandée pour la prévention cardiovasculaire.

Depuis de nombreuses années, le CBIP affirme que l'acide acétylsalicylique n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire primaire (voir Folia septembre 2012). Le bénéfice limité sur la morbidité cardiovasculaire (mais pas sur la mortalité) ne l'emporte pas sur l'augmentation du risque d'hémorragie majeure. Ceci s'applique également aux diabétiques (voir Folia septembre 2010). La directive européenne sur la prévention cardiovasculaire (2016)[1] arrive à la même conclusion sur la base de la même argumentation. Les directives américaines (2016)[2] donnent une évaluation plus précise des avantages et des risques en fonction de l'âge, du risque cardiovasculaire et du risque d'hémorragies et incluent toujours l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire pour certains groupes de patients très sélectionnés (recommandé pour les patients de 50 à 59 ans présentant un risque cardiovasculaire modéré à élevé de 10% ou plus selon l'ASCVD (voir glossaire ci-dessous)), sans risque accru d'hémorragies et ayant une espérance de vie d'au moins 10 ans ; à considérer individuellement chez les patients âgés entre 60 et 69 ans qui répondent aux même conditions).
A l'automne 2018, ce thème est revenu dans l'actualité: les résultats de 3 grandes études à long terme[3-5] sur l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire chez différents groupes de patients ont été publiés et juste avant cela, les résultats d'une méta-analyse[6] avaient suggéré un lien possible entre la dose d'acide acétylsalicylique en prévention cardiovasculaire et le poids corporel.

L'étude ARRIVE chez des patients présentant un risque cardiovasculaire modéré

L'étude ARRIVE[3] est une étude en double aveugle contrôlée par placebo chez des patients ne présentant pas de troubles cardiovasculaires connus et présentant un risque cardiovasculaire modéré (risque moyen sur 10 ans de maladies cardiovasculaires, calculé selon Framingham: 14% (voir glossaire ci-dessous)). Après un suivi moyen de 5 ans, il n'y avait pas de différence significative entre l'acide acétylsalicylique (100 mg/j) et le placebo dans l'incidence du critère d'évaluation primaire composite (mortalité cardiovasculaire, infarctus aigu du myocarde, angor instable, AVC, AIT). L'incidence globale des effets indésirables ne différait pas de façon significative entre les deux groupes, mais dans le groupe sous acide acétylsalicylique, l'incidence des effets indésirables attribués par les chercheurs au traitement était significativement plus élevée, avec en particulier un doublement de l'incidence de saignements gastro-intestinaux dans le groupe sous acide acétylsalicylique par rapport au groupe placebo (NNH de 196 sur 5 ans).

Cette étude ARRIVE, sponsorisée par l'industrie, a inclus 12.546 patients. Les hommes avaient plus de 55 ans et présentaient de 2 à 4 facteurs de risque cardiovasculaire; les femmes avaient plus de 60 ans et présentaient 3 facteurs de risque cardiovasculaire ou plus. Les facteurs de risque cardiovasculaire suivants étaient pris en compte: taux de cholestérol accru, tabagisme, faible taux de cholestérol HDL, tension artérielle systolique > 140 mmHg ou hypertension traitée, antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires. Les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires, atteints de diabète ou ayant un risque élevé de saignements ont été exclus. Le risque moyen de morbidité cardiovasculaire sur 10 ans était de 14% selon Framingham et de 17% selon l'ASCVD, ce qui correspond en effet à un risque cardiovasculaire modéré (voir glossaire ci-dessous).
Après un suivi moyen de 5 ans, aucune différence significative dans l'incidence du critère d'évaluation primaire n'a été observée entre les deux groupes : 4,29% (acide acétylsalicylique) contre 4,48% (placebo); risque relatif 0,96 [IC à 95% 0,81 à 1,13]. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur les critères d'évaluation secondaires (composantes individuelles du critère d'évaluation primaire et mortalité globale).
Les effets indésirables étaient aussi fréquents avec l'acide acétylsalicylique qu'avec le placebo. Les saignements gastro-intestinaux étaient significativement plus nombreux dans le groupe sous acide acétylsalicylique (0,97%) que dans le groupe placebo (0,46%): risque relatif 2,11 [IC à 95% 1,36 à 3,28], dont 6 étaient sévères (4 dans le groupe sous acide acétylsalicylique et 2 dans le groupe placebo).

L'étude ASCEND chez les patients diabétiques

L'étude ASCEND[4] est une étude en double aveugle contrôlée par placebo, menée auprès de patients âgés de plus de 40 ans atteints de diabète de type 1 ou, 2 sans atteinte cardiovasculaire connue. Après un suivi moyen de 7,4 ans, l'acide acétylsalicylique (100 mg/j) présentait un avantage limité mais significatif par rapport au placebo: une réduction de 12% du nombre d'évènements cardiovasculaires (NNT de 91 sur 7,4 ans). La mortalité n'a pas été affectée. Par contre, les saignements majeurs étaient significativement plus fréquents dans le groupe sous acide acétylsalicylique que dans le groupe placebo (NNH de 112 sur 7,4 ans). Les auteurs concluent que les avantages sont largement atténués par le risque accru de saignement.

L'étude ASCEND a inclus 15.480 patients dont l'âge moyen était de 63,2 ans.
94% des patients étaient atteints de diabète de type 2, 40 % présentaient un faible risque cardiovasculaire, 42% un risque cardiovasculaire modéré et 17% un risque cardiovasculaire élevé.
Le critère d'évaluation primaire était un critère d'évaluation combiné (infarctus du myocarde, AVC/AIT et mortalité cardiovasculaire, à l'exception des hémorragies intracérébrales). Après un suivi moyen de 7,4 ans, l'acide acétylsalicylique a réduit de manière statistiquement significative l'incidence du critère d'évaluation primaire: 8,5% (acide acétylsalicylique) versus 9,6% (placebo); risque relatif: 0,88 [IC à 95% 0,79 à 0,97]. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale.
Il y avait significativement plus de saignements majeurs dans le groupe sous acide acétylsalicylique (4,1%) que dans le groupe placebo (3,2%) : risque relatif 1,29 [IC à 95% 1,09 à 1,52], mais il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes quant à l'incidence des saignements fatals ou intracrâniens.

L'étude ASPREE chez les personnes âgées

L'étude ASPREE[5] est une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de personnes âgées de plus de 70 ans sans antécédents cardiovasculaires, ni démence ou affections invalidantes. Après un suivi moyen de 4,7 ans, aucune différence n'a été observée entre l'acide acétylsalicylique (100 mg/j) et le placebo, sur le critère d'évaluation primaire composite (mortalité, démence et maladies débilitantes). La morbidité cardiovasculaire n'a pas non plus été affectée par le traitement avec l'acide acétylsalicylique.
De façon quelque peu inattendue (contrairement aux études antérieures), une augmentation significative de 14% de la mortalité a été observée dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique en comparaison au placebo. Cela semble être principalement causé par une augmentation significative de 31% de la mortalité liée au cancer dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique en comparaison au groupe placebo. Les auteurs n'ont aucune explication à cela. Dans des études antérieures, des indications d'un effet favorable possible de l'acide acétylsalicylique sur l'incidence du cancer n'ont été trouvées qu'après une durée d'étude d'au moins 5 ans. La durée de l'étude ASPREE est plus courte et les patients sont nettement plus âgés que dans les études précédentes. Dans un commentaire[7] , l'hypothèse est formulée que ces résultats inattendus peuvent éventuellement s'expliquer par un effet protecteur de l'acide acétylsalicylique au premier stade de l'apparition des cancers (chez des patients relativement jeunes) et par un effet plutôt négatif dans la suite du processus d'évolution du cancer (chez les personnes âgées).
De plus, dans cette étude, l'incidence des saignements majeurs était significativement plus élevée dans le groupe sous acide acétylsalicylique que dans le groupe placebo (NNH de 100 sur 4,7 ans).

L'étude ASPREE a inclus 19.114 patients âgés de plus de 70 ans (65 ans pour les patients d'origine latino-américaine ou les patients noirs) sans atteinte cardiovasculaire sous-jacente, démence ou maladies débilitantes. Les personnes présentant un risque accru de saignement ou dont l'espérance de vie était inférieure à 5 ans ont été exclues. 30% des patients ne présentaient aucun ou seulement un facteur de risque cardiovasculaire, 40% présentaient 2 facteurs de risque cardiovasculaire et 30% présentaient 3 ou 4 facteurs de risque cardiovasculaire.
Le critère d'évaluation primaire était un critère d'évaluation composé de mortalité, de démence et de maladies débilitantes. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne ce critère d'évaluation primaire: 21,5/1000 personnes années (acide acétylsalicylique) versus 21,2/1000 personnes années (placebo): risque relatif 1,01 [IC à 95% 0,92 à 1,11]. En ce qui concerne l'incidence de maladies cardiovasculaires (critère d'évaluation secondaire composite: coronaropathie fatale, infarctus du myocarde non fatal, AVC fatal ou non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque) aucune différence n'a été observée également entre les deux groupes : 10,7/1000 personnes années (acide acétylsalicylique) contre 11,3/1000 personnes années (placebo): risque relatif 0,95 [IC à 95% 0,83 à 1,08].
La mortalité dans le groupe traité par acide acétylsalicylique était significativement plus élevée que dans le groupe placebo : 12,7/1000 personnes années 11,1/1000 personnes années: risque relatif 1,14 [IC à 95% 1,01 à 1,29]. Ceci semble principalement dû à une augmentation de la mortalité liée au cancer dans le groupe sous acide acétylsalicylique: 3,1% versus 2,3%: risque relatif 1,31 [IC à 95% 1,10 à 1,56]. L'incidence du cancer en chiffres absolus était également plus élevée dans le groupe sous acide acétylsalicylique, mais la signification statistique n'est pas rapportée.

Relation entre le poids corporel et l'efficacité de l'acide acétylsalicylique

Une méta-analyse[6] basée sur les données individuelles des patients issus de 10 grandes études relativement anciennes, sur l'utilisation de l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire, menées avant la publication des études susmentionnées, a évoqué un lien possible entre le poids corporel et l'efficacité de l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardiovasculaire primaire. Les auteurs ont effectué de nombreuses analyses et généré de nombreuses données qui ne sont pas rapportées sans ambiguïté et de manière très sélective. Une faible dose d'acide acétylsalicylique (≤ 100 mg/j) semble être associée à une diminution de l'incidence des évènements cardiovasculaires comparativement au placebo, uniquement chez les personnes dont le poids corporel est inférieur à 70 kg et pas chez les personnes pesant 70 kg ou plus. Avec des doses élevées d'acide acétylsalicylique (≥ 325 mg/j) on observe une tendance vers une meilleure efficacité par rapport au placebo lorsque le poids corporel est plus élevé, bien que les tableaux dans les annexes ne montrent pas, et ce dans aucune des catégories de poids, de différence statistiquement significative entre l'acide acétylsalicylique à dose élevée et le placebo, dans l'incidence des évènements cardiovasculaires.

Commentaire du CBIP

Les résultats de ces 3 grandes études de prévention primaire confirment la position du CBIP selon laquelle l'acide acétylsalicylique n'a pas sa place dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires. L'ajout des résultats de ces trois nouvelles études à ceux de dix études plus anciennes de prévention primaire avec l'acide acétylsalicylique dans une nouvelle méta-analyse, publiée en janvier 2019, n'a pas modifié les résultats des méta-analyses précédentes quant aux avantages et aux inconvénients de l'acide acétylsalicylique en prévention cardiovasculaire primaire[8].
La plupart des commentateurs affirment que ces constatations s'expliquent par une politique de prévention cardiovasculaire de plus en plus suivie au cours des deux dernières décennies, avec une plus grande attention aux mesures non médicamenteuses comme le sevrage tabagique, les conseils diététiques et l'activité physique, et plus de possibilités dans le domaine des médicaments (antihypertenseurs, statines), ce qui fait que l'ajout de l'acide acétylsalicylique à cette politique apporte peu de bénéfice supplémentaire[9,10].
La relation entre le poids corporel et l'efficacité de l'acide acétylsalicylique est actuellement impossible à évaluer car les résultats de la méta-analyse, d'études en grande partie plus anciennes, ne sont pas confirmés dans au moins 2 des 3 grandes études récentes : l'étude ASPREE n'a pas établi de lien entre l'IMC et l'efficacité de l'acide acétylsalicylique et l'étude ASCEND a plutôt connu une tendance inverse (meilleure efficacité d'acide acétylsalicylique à faibles doses pour les patients ≥ 70 kg). D'autres études sont nécessaires pour clarifier ce point. Une vaste étude randomisée comparant une faible dose d'acide acétylsalicylique (81 mg/j) à une dose élevée (325 mg/j), mais en prévention secondaire, est actuellement en cours. Il est à noter qu'il n'existe aucune donnée d'étude sur l'efficacité des doses intermédiaires d'acide acétylsalicylique (160 mg/j) en prévention cardiovasculaire.
Jusqu'à nouvel ordre, une dose de 80-100 mg d'acide acétylsalicylique demeure la dose recommandée pour la prévention cardiovasculaire.

Glossaire

Risque cardiovasculaire: Il faut tenir compte du fait que différents critères sont utilisés pour évaluer le risque cardiovasculaire. Les pourcentages et les catégories de risque obtenus diffèrent selon les critères utilisés et ne sont pas interchangeables.

Nom	Région	Dernière mise à jour	Risque sur 10 ans de	Catégories
Framingham	USA	2008	*morbidité* cardiovasculaire (maladies vasculaires coronariennes, cérébrovasculaires et périphériques et insuffisance cardiaque)	Faible risque: <10% Risque intermédiaire:10-20% Risque élevé: >20%
ASCVD	USA	2013	*morbidité* cardiovasculaire (IMA fatal ou non fatal ou ACV)	Faible risque: <7,5% Risque intermédiaire : 7,5-20% Risque élevé: >20%
SCORE	Eur	2016	*mortalité* cardiovasculaire (IMA fatal ou ACV)	Faible risque: <1% Risque intermédiaire: 1-5% Risque élevé: >5%
QRISK	UK	2018	*morbidité* cardiovasculaire (maladies coronariennes fatales ou non fatales (y compris angine de poitrine) ou ACV (y compris AIT))	Faible risque: <10% Risque intermédiaire: 10-20% Risque élevé: >20%

Sources spécifiques

1 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Viahttps://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-Prevention-in-clinical-practice-European-Guidelines-on. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

2 Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. 2016. Via: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer. doi: 10.7326/M16-0577

3 Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X

4 Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018; 379: 1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988

5 McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018; 379: 1499-508. doi: 10.1056/NEJMoa1800722

McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018; 379: 1509-18. doi: 10.1056/NEJMoa1805819

McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018; 379: 1519-28. doi: 10.1056/NEJMoa1803955

6 Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2018; 392: 387-99. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4

7 Hirsch C. In healthy older adults, aspirin did not affect disability-free survival or CVD but increased death and bleeding. Ann Intern Med 2019; 170: JC3. doi: 10.7326/ACPJC-2019-170-2-003

8 Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular evnets and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2019; 321: 277-87. doi: 10.1001/jama.2018.20578

9 Ridker PM. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statin Era? N Engl J Med 2018: 379: 1572-4. doi10.1056/NEJMe1812000

10 Gaziano JM. Aspirin for primary prevention: clinical considerations in 2019. JAMA 2019; 321: 253-5. doi:10.1001/jama.2018.20577

Focus

Antibiotiques en cas de diverticulite non compliquée?

La place des antibiotiques dans la diverticulite non compliquée (c.-à-d. diverticulite en l'absence de complications telles que péridiverticulite, formation d'abcès, perforation) est depuis longtemps incertaine. Depuis la publication de deux études menées chez des patients présentant un premier épisode de diverticulite non compliquée (un CT-scan ayant exclu la présence de complications), l'utilité des antibiotiques est de plus en plus remise en question. Ces études n'ont constaté aucun avantage du traitement antibiotique (amoxicilline + acide clavulanique) à court terme par rapport à la simple observation, et ceci en termes de délai de rétablissement, fréquence des récidives, complications et résection sigmoïdienne.
L'une de ces études, l'étude néerlandaise DIABOLO, a fait l'objet d'une étude de suivi, publiée récemment, pendant 2 ans chez environ 90% des patients initialement inclus (468 des 528 patients).[1] Après 2 ans, il n'y avait pas de différence entre le groupe sous antibiotiques et le groupe d'observation en termes d'apparition de diverticulite compliquée (resp. 3,3% et 4,8%, statistiquement non significatif) ou de la fréquence des récidives (resp. 14,9% et 15,4%, statistiquement non significatif). L'incidence de la résection sigmoïdienne après 2 ans était nettement plus élevée dans le groupe d'observation (9% contre 5,4%), mais ici aussi la différence n'était pas statistiquement significative. Etant donné la puissance statistique limitée de l'étude de suivi, il est en effet impossible de savoir si les différences entre les deux groupes sont réelles ou dues au hasard. L'auteur d'un éditorial[2] est d'avis que l'incidence plus élevée de résection sigmoïdienne dans le groupe d'observation est néanmoins une source de préoccupation et que ceci devrait faire l'objet de plus d'études approfondies. D'après les auteurs de deux articles parus dans le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, cette étude de suivi renforce toutefois la thèse selon laquelle les antibiotiques n'ont pas leur place dans le traitement d'un premier épisode de diverticulite non compliquée.[3,4] Toutefois, selon les auteurs, certaines questions demeurent sans réponse, comme celle de savoir s'il existe des groupes à risque chez lesquels les antibiotiques seraient tout de même indiqués (en particulier les patients présentant une comorbidité et les patients immunodéprimés) et s'il existe des facteurs de risque pouvant prédire l'échec d'une prise en charge se limitant à une simple observation.[4]

Commentaire du CBIP

En première ligne, le diagnostic de diverticulite ne peut pas être posé avec certitude, et il n'est pas toujours facile de s'assurer de la présence éventuelle de complications sans examen complémentaire. En cas de suspicion de diverticulite non compliquée, cette étude fournit des arguments pour opter, du moins dans un premier épisode, pour une attitude expectative sans antibiotiques, également en première ligne. Les recommandations de la BAPCOC pour le traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire (2012) affirment que la place des antibiotiques dans la diverticulite n'est pas claire, mais que, "en attendant plus d'études, un traitement antibiotique peut quand même être envisagé". Le *NHG-standaard* sur la diverticulite (2011) indique clairement qu'il n'y a aucune preuve d'un effet bénéfique des antibiotiques.

Sources spécifiques

1 van Dijk ST el al. Long-term effects of omitting antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis. Am J Gastroenterol 2018;113:1045-52 (https://doi.org/10.1038/s41395-018-0030-y)

2 Peery AF. It's actually a little complicated: antibiotics for uncomplicated diverticulitis Am J Gastroenterol 2018,113:949-50 (https://doi.org/10.1038/s41395-018-0159-8)

3 Brenninkmeijer VJA en Meijssen MAC. In het kort. Antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis? Niet zinvol, ook niet op de lange termijn. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D3080

4 de Wit NJ. Commentaar. Antibiotica niet zinvol bij ongecompliceerde diverticulitis. Het pleit is beslecht. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D3170

Nouveautés médicaments

Informations récentes mars 2019

Nouveautés en médecine spécialisée
- patiromère

Nouveautés en oncologie
- pégaspargase

Suppressions
- alimémazine
- cibenzoline
- nitroglycérine sublinguale

Autres modifications
- remboursement des corticostéroïdes à usage nasal

▼: 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 médecine spécialisée

patiromère (Veltassa®)

Positionnement et avis du CBIP. Le patiromère est un nouveau chélateur du potassium à prise orale. Il peut être une option pour traiter l'hyperkaliémie chronique de l'adulte. Il n'est pas indiqué pour l'hyperkaliémie mettant en jeu le pronostic vital. Son efficacité n'a pas été comparée avec les autres chélateurs ou les diurétiques de l'anse. Il est nettement plus cher que les autres chélateurs du potassium.

Le patiromère (**Veltassa®▼**, chapitre 20.1.3.1.) est un polymère à prise orale qui augmente l'excrétion fécale du potassium par liaison dans la lumière du tractus gastro-intestinal .

Indication selon le RCP
Le patiromère a pour indication le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte. Il ne convient pas pour le traitement de l'hyperkaliémie mettant en jeu le pronostic vital.

Efficacité

- Le patiromère a été testé dans 2 études chez des patients présentant une hyperkaliémie sous IECA avec soit une insuffisance rénale chronique, soit une néphropathie diabétique. Il a été efficace pour réduire la kaliémie et la maintenir dans les valeurs-cibles. Les études d'une durée de 4 et 52 semaines n'ont pas été menées sur des critères cliniques (morbi-mortalité).
- Il n'existe pas d'études comparatives avec les autres chélateurs du potassium ou avec d'autres approches.[1-5]

Innocuité

- Les principaux effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux: douleurs abdominales, constipation, diarrhée, nausées, et une hypomagnésiémie.
- Le patiromère peut se lier à d'autres médicaments dans le tractus digestif. La prise d'autres médicaments par voie orale doit être éloignée de 3h avant et après la prise de patiromère.
- La prudence est conseillée en cas de trouble gastro-intestinaux sévères connus. Il n'y a pas d'adaptation posologique à prévoir en cas d'insuffisance rénale.

Posologie Un sachet par jour

Coût 375€ pour 30 sachets, remboursé en

Nouveautés en oncologie

pégaspargase (Oncaspar®)

Positionnement et avis du CBIP. La pégaspargase (**Oncaspar®**) est une option thérapeutique dans le traitement de la leucémie aiguë

lymphoblastique. Son efficacité et profil de sécurité sont similaires aux autres asparaginases. Elle ne doit être administrée en intramusculaire ou intraveineux qu'une fois toutes les 2 semaines au lieu de tous les jours pendant 1 à 3 semaines pour les autres asparaginases (en phase d'induction), ce qui peut présenter un avantage pour le patient.

La pégaspargase (**Oncaspar®▼**, chapitre 13.8.) est une asparaginase produite à partir d'E.coli, qui est ensuite pégylée (ajout d'un groupement polyéthylène glycol ou PEG). Cette pégylation prolonge la demi-vie du produit, et permet une administration intramusculaire ou intraveineuse toutes les 2 semaines au lieu de tous les jours pour les autres asparaginases.[6]

Indication selon le RCP
La pégaspargase a pour indication le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant (nourrisson en enfants jusque 18 ans), et l'adulte, en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Elle est réservée à l'usage hospitalier.

Efficacité
La pégaspargase a été comparée à l'asparaginase non pégylée chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique dans différents essais cliniques. La survie à 5 ans (critère d'évaluation secondaire) était similaire dans les 2 groupes.
Chez l'adulte, la pégaspargase n'a été testée que dans des études sans comparateur.[7]

Innocuité
- La pégaspargase est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'antécédents thrombotiques ou hémorragiques graves, pancréatite.
- Les effets indésirables sont ceux des asparaginases: réactions d'hypersensibilité parfois graves, troubles de la coagulation avec accidents thrombo-emboliques, atteintes pancréatiques, nausées, vomissements, diarrhées, atteintes neurologiques, rénales, hépatiques, neutropénie et infections, rarement leucoencéphalopathies postérieures réversibles.[6]
- Pour les femmes, une contraception non-orale doit être utilisée pendant le traitement et au moins 6 mois après son arrêt.
- La pégaspargase se lie aux protéines sériques et inhibe la division cellulaire. Elle peut aussi altérer la fonction hépatique. Ceci peut entraîner des interactions pour les médicaments dépendants de ces mécanismes.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Posologie La pégaspargase est administrée en intramusculaire ou en intraveineux tous les 14 jours. La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (voir RCP).

Coût Un flacon de 3750 U: 1660€ remboursé en [usage hospitalier]

Suppressions

alimémazine (Théralène®)

La spécialité à base d'alimémazine (**Théralène®**, chapitre 12.4.1.2.) est retirée du marché. Elle faisait partie des antihistaminiques à usage oral ayant des propriétés sédatives. De nombreux autres antihistaminiques sont disponibles (voir chapitre 12.4.1. antihistaminiques H_1). Le CBIP rappelle que, comme pour tous les médicaments à effet sédatif, la prudence s'impose chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez les personnes âgées.

cibenzoline (Cipralan®)

La spécialité à base de cibenzoline (**Cipralan®**, chapitre 1.8.3.2.) est retirée du marché. Cet antiarythmique était utilisé dans les arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires. Pour la prise en charge des arythmies, voir aussi Répertoire, chapitre 1.8. Antiarythmiques et la Fiche de Transparence « Prise en charge de la fibrillation auriculaire ».

nitroglycérine sublinguale (Nitrolingual®)

La spécialité à base de nitroglycérine à usage sublingual sous forme de spray (**Nitrolingual®**, chapitre 1.2.1.1.) est retirée du marché. Elle avait pour indication le traitement prophylactique de la crise d'angor et le traitement de la crise d'angor. Il n'existe plus de spray de dérivés nitrés. Une administration sublinguale et orale sous forme de comprimés est encore possible avec le dinitrate d'isosorbide (Cedocard®). Cette forme peut être moins adéquate pour les personnes âgées présentant une sécheresse buccale. Pour plus d'informations sur le traitement de l'angine de poitrine, voir Répertoire, 1.2. Angine de poitrine.

Autres modifications

corticostéroïdes à usage nasal

Au 1er mars 2019, les conditions de remboursement des corticostéroïdes à usage nasal sont modifiées. Ils seront mieux remboursés, pour autant qu'ils soient prescrits par le médecin dans une indication enregistrée. Ils sont aussi dorénavant inclus dans le calcul du maximum à facturer. Pour plus d'informations, voir le site de l'INAMI.

Sources

1 Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkaliemia Receiving RAAS Inhibitors (OPAL-HK), Weir et al, N Engl J Med, 2015;372:211-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1410853

2 Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkaliemia and Diabetic Kidney Disease (AMETYST-DN), Bakris et al, JAMA. 2015;314(2):151-161. doi:10.1001/jama.2015.7446

3 Patiromère (Veltassa®) pour traiter l'hyperkaliémie, La Lettre Médicale, vol 39 (24), 155-156

4 Patiromer for the management of hypkaliemia, DTB, January 2018, (56) 6-9 DOI10.1136/dtb.2018.1.0575

5 New Agents for Hyperkaliemia, N Engl J Med 372 ;16

6 Pégaspargase (Oncaspar®) et leucémie aiguë lymphoblastique, La Revue Prescrire, avril 2017, 37 (402) 249-251.

7 Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia, Technology appraisal guidance, National Institute for Health and Care Excellence, 28 September 2016, nice.org.uk/guidance/ta408

Pharmacovigilance

Effets indésirables de la mélatonine

La mélatonine est une hormone secrétée par l'épiphyse et synthétisée à partir du tryptophane. Entre 1998 et 2006, la délivrance de mélatonine en tant que médicament était interdite en Belgique en raison du manque de données d'efficacité et de sécurité, et il n'y avait pas de médicament à base de mélatonine autorisé en Belgique. Depuis 2008, la mélatonine est bien disponible comme médicament autorisé (Circadin®) pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les patients de 55 ans ou plus. La mélatonine est aussi disponible comme complément alimentaire.
La Revue Prescrire[1] a récemment fait le point sur les notifications d'effets indésirables avec la mélatonine en France.
L'Agence française du médicament (ANSM) a, entre 1985 et 2016, enregistré plus de 200 cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la mélatonine, en tant que médicament ou complément alimentaire.
Les principaux **effets indésirables** rapportés étaient les suivants:

- troubles neurologiques: syncopes, somnolence, céphalées, convulsions;
- troubles psychiques: anxiété, troubles dépressifs;
- troubles cutanés: rash, éruption maculopapuleuse;
- troubles digestifs: vomissements, constipation, pancréatites aiguës.

La plupart de ces effets indésirables se retrouvent dans le RCP du Circadin®.

Les cas de **surdosage** rapportés aux centres antipoisons français concernaient surtout:

- des effets indésirables neurologiques et des tachycardies (dans le contexte d'une tentative de suicide);
- des nausées, vertiges, vomissements et de la somnolence (en cas de surconsommation chronique).

Les effets indésirables rapportés ces 10 dernières années au centre belge de pharmacovigilance concernent surtout des troubles neurologiques et psychiatriques, des vertiges et des nausées.

La prudence est aussi de mise pendant la **grossesse**: on manque de données chez la femme enceinte, et, chez l'animal, on a vu des problèmes à dose élevée: atteintes osseuses, retards de croissance intra-utérins, pertes embryonnaires, troubles du comportement. Le RCP de Circadin® déconseille l'utilisation pendant la grossesse.

La mélatonine présente aussi de nombreuses **interactions**.

- Pharmacocinétique: la mélatonine est notamment métabolisée par le CYP1A2, avec risque d'interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP1A2. L'utilisation concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur du CYP1A2, est déconseillée en raison de la forte augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine.
- Pharmacodynamique: une sédation exagérée peut survenir en cas d'association avec d'autres médicaments à effet sédatif ou avec l'alcool.

Commentaire du CBIP

Bien que la plupart des effets indésirables et interactions de la mélatonine ne soient pas graves, elle n'est pas recommandée dans la prise en charge de l'insomnie [voir aussi Folia de janvier 2014], en raison de (1) l'efficacité limitée dans l'insomnie, (2) les données limitées concernant la sécurité à long terme, et (3) le prix élevé. Pour les benzodiazépines et les Z-drugs, la place dans la prise en charge de l'insomnie est aussi limitée. [Voir aussi Fiche de transparence "Insomnie"]. Pour les compléments alimentaires, il y a l'inconvénient supplémentaire qu'un système de pharmacovigilance comme pour les médicaments n'a pas été développé, ce qui complique la définition d'un profil de sécurité pour de telles préparations.

Sources spécifiques

1 Mélatonine: bilan des notifications d'effets indésirables en France. La Revue Prescrire 2018;38: 835-6

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.