Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2022

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Arrêt progressif des antidépresseurs : lignes directrices

Ce texte compile une série de lignes directrices et de schémas concrets pour l'arrêt progressif d'antidépresseurs couramment utilisés en première ligne, en tenant compte du contexte belge.

BON À SAVOIR

COVID-19: Traitement médicamenteux de la COVID-19 non sévère dans le contexte ambulatoire : balises belges (mise à jour du 09/06/22)

80+

Hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée : pas de bénéfice clinique pertinent du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes

La balance bénéfice risque du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante est défavorable chez la personne âgée de 65 ans et plus.

INFORMATIONS RÉCENTES: mai 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en première ligne

- diosmine (Diosmin EG®)
- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée

- lévodopa + carbidopa + entacapone gel (Lecigimon®)
- palipéridone injection semestrielle (Byannli®)

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- acébutolol + hydrochlorothiazide (Sectrazide®)
- éthylmorphine sirop (Tussethyl®)
- hydroxyde d'aluminium + carbonate de magnésium + lidocaïne + magnésium hydroxyde + trisilicate (Syngel®)

Autres modifications

- Remboursements
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Risque tératogène et troubles neuropsychiatriques avec les rétinoïdes : rappel des mesures à prendre

Ce mois-ci dans les Folia

Les médicaments antidépresseurs sont fréquemment prescrits et parfois pour de longues périodes. Lorsqu'un arrêt de traitement est envisagé, il doit être progressif pour éviter les symptômes de sevrage. Nous discutons cette procédure d'arrêt de traitement pour diverses classes de médicaments antidépresseurs et proposons quelques schémas concrets d'arrêt progressif.

L'intérêt du traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez les personnes âgées est controversé, en particulier en fonction des effets indésirables de ce traitement.

Les rétinoïdes sont tout à fait contre-indiqués en cas de grossesse ou de désir de grossesse car leur effet tératogène est bien documenté. Les rapports de pharmacovigilance indiquent cependant que ces médicaments sont encore trop souvent utilisés par des femmes enceintes. Nous rappelons les précautions à prendre et discutons aussi les effets neuropsychiatriques indésirables possibles.

Arrêt progressif des antidépresseurs : lignes directrices

Ce texte est une mise à jour de l'article « Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs », paru dans les Folia d'avril 2019, et a vocation à le remplacer. **Mise à jour 21/09/22** : **les schémas d'arrêt progressif ont été simplifiés**. Il existe désormais trois schémas pour chaque antidépresseur : (1) décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle ; (2) arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants ; (3) arrêt progressif en présence de facteurs de risque constants. Ceci a permis de lever une contradiction dans nos schémas. Voir aussi les Folia d'octobre 2022.

Tous les antidépresseurs peuvent provoquer des symptômes de sevrage lorsqu'ils sont arrêtés ou interrompus. Il ressort de données récentes que les symptômes de sevrage sont plus fréquents et, chez certains patients, plus graves et plus durables qu'on le pensait auparavant. Le principal objectif d'un arrêt progressif (et lent) est d'éviter les symptômes de sevrage (sévères). Nous manquons cependant de preuves étayant la meilleure méthode à adopter pour ce processus (durée de la période d'arrêt progressif, vitesse de décroissance et paliers de réduction de dose). Nous pouvons néanmoins proposer un certain nombre de lignes directrices. Chez certains patients, il peut être nécessaire d'arrêter l'antidépresseur sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Le partage de la prise de décision entre le médecin et le patient, le suivi régulier par le médecin et, si nécessaire, le soutien psychologique, sont essentiels dans le processus d'arrêt progressif.
Cet article couvre les points suivants :
- Introduction : quelques points de vigilance
- Principes généraux de l'arrêt progressif
- Symptômes de sevrage : symptômes, durée, symptômes de sevrage vs rechute en facteurs de risque de survenue de symptômes de sevrage
- Bon usage des schémas d'arrêt présentés dans cet article
- Schémas concrets d'arrêt :
  - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS) citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline;
  - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) duloxétine en venlafaxine
  - antidépresseur tricyclique (ATC) amitriptyline.

Cette version est une mise à jour de l'article des Folia d'avril 2019. Une révision était nécessaire suite aux nouvelles données sur les symptômes de sevrage et les schémas de sevrage progressif.

Introduction : quelques points de vigilance

- **La sensibilité aux symptômes de sevrage varie fortement d'un individu à l'autre.** Si l'arrêt se déroule sans le moindre problème pour certains patients, d'autres ne parviennent pas à arrêter leur antidépresseur en dépit d'une réduction progressive lente.[1] Les effets indésirables associés aux antidépresseurs, comme le dysfonctionnement sexuel, l'émoussement émotionnel et la prise de poids, peuvent constituer une solide motivation pour un arrêt progressif, mais les patients doivent être conscients que certains de ces effets (les troubles sexuels, par exemple, cf. Folia mars 2020) persistent parfois après l'arrêt du médicament.[1]
- **Tous les antidépresseurs** peuvent déclencher des symptômes de sevrage lorsqu'ils sont arrêtés ou interrompus, et **il est aujourd'hui admis que les symptômes de sevrage sont plus fréquents et, chez certains patients, plus graves et plus durables qu'on le pensait auparavant**.[2,3]
- Il arrive souvent que les symptômes de sevrage ne soient **pas identifiés** et il n'est pas rare que leurs symptômes soient **confondus avec une rechute** de la dépression.

Nous déplorons **un manque de preuves permettant d'étayer la meilleure méthode à adopter pour l'arrêt progressif d'antidépresseurs**, et il n'est actuellement pas possible de formuler la moindre recommandation factuelle.[1,4,5]

Principes généraux de l'arrêt progressif

Etant donné le manque de preuves permettant d'étayer la meilleure méthode à adopter pour l'arrêt progressif d'antidépresseurs, nous ne connaissons ni **la durée optimale de la période d'arrêt progressif, ni la vitesse optimale de dégression, ni la réduction de dose optimale par étape.** Nous pouvons néanmoins proposer quelques pistes générales.

- La **prise de décision partagée (*shared decision making*)** entre le patient et le médecin est le meilleur moyen de parvenir à des décisions efficaces pour le processus d'arrêt progressif.
  - Il est important d'informer préalablement le patient (dès l'instauration de l'antidépresseur) des éventuels symptômes de sevrage qui peuvent survenir lors de l'arrêt ou de l'interruption du traitement.
  - Il est également important de suivre régulièrement le patient et d'assurer un bon accompagnement pendant et après le processus d'arrêt progressif, moyennant des concertations et des contacts réguliers.[5-8]
  - Il existe des preuves limitées selon lesquelles une thérapie cognitive de soutien augmenterait les chances de réussite de l'arrêt. [4,9]

- **Le principal objectif d'un arrêt progressif (lent) est d'éviter les symptômes de sevrage (sévères).**
  - Un arrêt sur une période de moins de 14 jours ne peut pas être considéré comme un arrêt progressif : diverses études révèlent en effet que la survenue de symptômes de sevrage est aussi fréquente lorsque le traitement antidépresseur est arrêté en moins de 14 jours que lorsqu'il est arrêté brutalement. Il s'avère également que le risque de symptômes de sevrage diminue **lors d'un arrêt plus progressif**.[1,5,10] Des études observationnelles suggèrent que le risque de symptômes de sevrage diminue **en cas d'arrêt très progressif** sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et à des posologies nettement inférieures à la posologie habituelle utilisée dans la dépression avant un arrêt total : ces études avancent des arguments en faveur du principe ***« stop slow as you go low »***.[10]
  - Si, après une réduction de dose, les symptômes de sevrage sont trop nombreux ou si l'arrêt progressif est perçu comme étant trop difficile, **la dose peut être ramenée à la dose précédente, qui n'entraînait pas de symptômes, après concertation avec le patient**. Cette dose est maintenue pendant un certain temps. Une fois les symptômes de sevrage disparus, on peut opter pour un arrêt plus progressif (en termes de rythme et/ou de paliers).[5]
  - **Les schémas d'arrêt progressif prévoyant la prise de l'antidépresseur un jour sur deux sont à déconseiller**.[5]

Symptômes de sevrage

Symptômes

Les symptômes de sevrage survenant fréquemment lors de l'arrêt d'ISRS et d'IRSN sont les symptômes pseudo-grippaux, troubles du sommeil, nausées, problèmes d'équilibre, symptômes sensoriels et troubles psychologiques (p. ex. anxiété, morosité, irritabilité).[5,10] Les symptômes de sevrage liés aux ATC ressemblent à ceux associés aux ISRS et aux IRSN, à l'exception des symptômes sensoriels ; en revanche, le parkinsonisme et les problèmes sévères d'équilibre semblent typiques de l'arrêt d'ATC.[5]

Durée

Les chiffres relatifs à la durée des symptômes de sevrage sont très variables. Ils durent tout au plus quelques semaines chez certains patients mais, comme nous l'avons déjà dit, ils peuvent persister plusieurs mois chez d'autres.

Symptômes de sevrage vs rechute

Les symptômes de sevrage qui se présentent sous la forme de troubles psychologiques sont parfois injustement interprétés comme une rechute de la dépression ou du trouble anxieux. Il est dès lors important, mais pas toujours simple, de distinguer les symptômes de sevrage d'une rechute. Quelques critères peuvent malgré tout aider.[5,10,13]

- La **vitesse de survenue** : les symptômes de sevrage apparaissent généralement dans les quelques jours qui suivent l'arrêt ou la réduction de dose de l'antidépresseur, assez rarement après plus d'une

semaine. En revanche, une rechute de dépression survient le plus souvent au moins 2 à 3 semaines après l'arrêt de l'antidépresseur et se caractérise par une aggravation progressive des symptômes de dépression.
- La **vitesse de disparition après réinstauration de l'antidépresseur** : les symptômes de sevrage disparaissent en quelques jours (généralement dans les 24 heures) suite à la réinstauration du médicament (ou de la dose précédente).
- La **nature des symptômes** : les symptômes de sevrage typiques, tels que vertiges, nausées et sensations de choc électrique, diffèrent des symptômes de dépression ou d'anxiété.

Facteurs de risque de survenue de symptômes de sevrage

Les sources que nous avons consultées définissent un certain nombre de facteurs de risque de survenue de symptômes de sevrage. Pour le présent article, nous nous basons sur les schémas d'arrêt progressif du document multidisciplinaire « Afbouwen SSRI's & SNRI's »,[5] qui propose différents schémas en fonction de la présence ou de l'absence de facteurs constamment mentionnés dans la littérature comme facteurs de risque (ci-après, « facteurs de risque constants »), l'arrêt progressif se faisant beaucoup plus lentement en présence de facteurs de risque constants. Les auteurs du document multidisciplinaire soulignent toutefois l'insuffisance de données probantes pour déterminer la force du lien entre les facteurs de risque définis – y compris ceux rapportés de manière constante – et la survenue de symptômes de sevrage.

- **Les facteurs de risque constants, tels que définis dans le document multidisciplinaire, sont :**
  - les antécédents de symptômes de sevrage lors de l'oubli d'une dose, de non-observance du traitement ou d'une parenthèse thérapeutique (*drug holiday*) ;
  - les échecs de tentatives d'arrêt antérieures ;
  - l'utilisation, pendant la phase de traitement, de posologies supérieures à la posologie habituelle utilisée dans la dépression
- Le document multidisciplinaire définit aussi un certain nombre de facteurs mentionnés de manière **variable et inconstante** comme facteurs de risque dans la littérature (cf. **+ plus d'infos**). Il peut être décidé, sur une base individuelle, de ralentir le processus d'arrêt progressif en présence de ces facteurs de risque.

Bon usage des schémas d'arrêt présentés dans cet article

Cet article présente des schémas concrets pour l'arrêt progressif des ISRS citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline, des IRSN duloxétine et venlafaxine et de l'ATC amitriptyline. Quelques commentaires en marge des schémas.

- Les schémas d'arrêt progressif des **ISRS** et des **IRSN** reposent sur les schémas proposés dans le document multidisciplinaire « Afbouwen SSRI's & SNRI's »[5] , à savoir d'une part des schémas «**en l'absence de facteurs de risque constants** » et d'autre part des schémas beaucoup plus lents «**en présence de facteurs de risque constants** ». Le document multidisciplinaire préconise parfois des intervalles de temps (p. ex. « pendant 2 à 4 semaines ») pour les différentes étapes. Le cas échéant, le CBIP opte systématiquement pour l'intervalle le plus prudent, et donc le plus long (dans notre exemple, donc, « pendant 4 semaines »).
- **La règle de base veut toujours** que si, après une réduction de dose, les symptômes de sevrage sont trop nombreux ou si l'arrêt progressif est perçu comme étant trop difficile, il peut être décidé, après concertation avec le patient, de ramener temporairement la dose à la dose précédente qui n'entraînait pas de symptômes et de ralentir le processus d'arrêt progressif (en termes de rythme et/ou de paliers). En présence de facteurs de risque rapportés de manière variable et inconstante, il peut être opté d'emblée pour un arrêt progressif plus lent.
- Le document multidisciplinaire ne fournit pas de schéma d'arrêt progressif pour l'**amitriptyline**. Le schéma que nous présentons dans cet article se fonde sur un document de Groot P. et d'Ingen Schenau J[14], mais les rédacteurs du CBIP, en concertation avec des experts, ont ajouté quelques paliers de décroissance posologique, pour permettre une réduction encore plus progressive.
- **À propos des schémas « décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle » (schéma 1)**

  - Si, au début du processus d'arrêt progressif, le patient reçoit **une posologie supérieure à la posologie habituellement utilisée dans la dépression**, il est recommandé de la réduire progressivement jusqu'à la posologie habituelle, sur une période d'au moins 4 semaines (les étapes concrètes ne sont pas précisées). Cette posologie est ensuite maintenue pendant au moins 2 semaines. Pour la suite du processus d'arrêt progressif, le schéma lent (« en présence de facteurs de risque constants ») est recommandé. En concertation avec le patient, et s'il accepte les symptômes de sevrage, le schéma plus rapide (« en l'absence de facteurs de risque constants ») peut éventuellement être choisi.
- **À propos des schémas « arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants » (schéma 2)**
  - Le document multidisciplinaire indique que, dans l'ensemble, il faut s'attendre à de légers symptômes de sevrage en l'absence de facteurs de risque constants.
  - D'une manière générale, ce schéma consiste à réduire de moitié la dose et à l'arrêter après une période de 4 semaines ; l'étape intermédiaire (réduction de moitié) n'est pas prévue pour la fluoxétine en raison de sa longue demi-vie. Le schéma commence toujours par la dose habituelle utilisée dans la dépression.
  - Dans le **contexte belge**, il est possible de réaliser l'arrêt progressif à l'aide de préparations disponibles dans le commerce.
- **À propos des schémas « arrêt progressif en présence de facteurs de risque constants » (schéma 3)**
  - D'après le document multidisciplinaire, la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants augmente le risque de symptômes de sevrage.
  - Ce schéma recommande de réduire lentement, par étapes d'une semaine. Les auteurs se rangent ainsi au principe ***« stop slow as you go low »*** susmentionné et les doses dégressives qu'ils proposent visent une baisse de 10% du taux d'occupation du transporteur de la sérotonine par palier. Pour la fluoxétine, le document multidisciplinaire ne prévoit pas de réduction de dose – en raison de sa très longue demi-vie – avant son arrêt complet [note de la rédaction du CBIP : le principe de précaution justifie d'envisager une réduction de moitié de la dose de fluoxétine avant son arrêt complet].
  - Le schéma commence toujours à la dose habituelle utilisée dans la dépression. Chez les patients qui reçoivent, au début du processus d'arrêt progressif, une dose supérieure à la dose habituelle pour la dépression, il est recommandé de réduire progressivement jusqu'à la dose habituelle, sur une période d'au moins 4 semaines (voir plus haut).
  - **Dans le contexte belge,** il sera nécessaire de recourir à des **préparations magistrales** pour les posologies très faibles. **Le pharmacien** sera idéalement consulté **au préalable** afin d'étudier les options les plus réalisables (et les plus économiques).

Schémas concrets d'arrêt

Citalopram

1. Schéma 1 : décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 20	↓ à 20 mg sur ≥ 4 semaines	20 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progessif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
20	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. Schéma 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8

20	10 mg pendant 1 semaine	6 mg pendant 1 semaine	4 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	0,5 mg pendant 1 semaine	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale et pour préparation magistrale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour le citalopram à administration orale sont les comprimés de 20 mg, 30 mg et 40 mg. Tous les comprimés sont sécables.
- Le citalopram aux dosages de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg et 6 mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

Escitalopram

1. Schéma 1 : décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 10	↓ à 10 mg sur ≥ 4 semaines	10 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
10	5 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. Schéma 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
10	5 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1,5 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	0,5 mg pendant 1 semaine	0,25 mg pendant 1 semaine	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale et pour préparation magistrale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour l'escitalopram à administration orale sont les comprimés de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg. Tous les comprimés sont sécables, à l'exception des comprimés de 5 mg.
- L'escitalopram aux dosages de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 3 mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

Fluoxétine

La fluoxétine est une exception dans la classe des ISRS : le risque de symptômes de sevrage est moindre en raison de sa longue demi-vie, si bien que son arrêt progressif peut être plus rapide.

1. Schéma 1: décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
> 20	20 mg pendant 2 à 4 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1
20	Arrêt

3. Schéma 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
20	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

Les dosages disponibles dans le commerce pour la fluoxétine à administration orale sont les comprimés et les gélules de 20 mg. Les comprimés sont sécables.

Fluvoxamine

1. Schéma 1: décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 100	↓ à 100 mg sur ≥ 4 semaines	100 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
100	50 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. Schéma 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
100	50 mg pendant 1 semaine	30 mg pendant 1 semaine	20 mg pendant 1 semaine	15 mg pendant 1 semaine	10 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	2,5 mg pendant 1 semaine	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale et pour préparation magistrale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la fluvoxamine à administration orale sont les comprimés de 100 mg. Les comprimés sont sécables.
- La fluvoxamine aux dosages de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 30 mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

Paroxétine

1. Schéma 1: décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 20	↓ à 20 mg sur ≥ 4 semaines	20 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
20	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
20	10 mg pendant 1 semaine	7 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	0,5 mg pendant 1 semaine	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale et pour préparation magistrale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la paroxétine à administration orale sont les comprimés de 20 mg, 30 mg et 40 mg. Tous les comprimés sont sécables.
- La paroxétine aux dosages de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg et 7mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

Sertraline

1. Schéma 1: décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 50	↓ à 50 mg sur ≥ 4 semaines	50 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
50	25 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. Schéma 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
50	25 mg pendant 1 semaine	15 mg pendant 1 semaine	10 mg pendant 1 semaine	7,5 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	2,5 mg pendant 1 semaine	1,25 mg pendant 1 semaine	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale et pour préparation magistrale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la sertraline à administration orale sont les comprimés de 50 mg et 100 mg. Tous les comprimés de 50 mg et certains comprimés de 100 mg sont sécables.
- La sertraline aux dosages de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg et 15 mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

Duloxétine

1. Schéma 1: décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 60	↓ à 60 mg sur ≥ 4 semaines	60 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
60	30 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. Schéma en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8

60	30 mg pendant 1 semaine	15 mg pendant 1 semaine	10 mg pendant 1 semaine	6 mg pendant 1 semaine	4 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale et pour préparation magistrale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la duloxétine à administration orale sont les gélules gastro-résistantes de 30 mg et 60 mg. Elles ne sont **pas** sécables.
- La duloxétine aux dosages de 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 10 mg et 15 mg n'est pas disponible dans le commerce. **Attention :** l'incorporation des spécialités dans une préparation magistrale pose problème, car elle induit une perte du caractère gastro-résistant.

Venlafaxine

1. Schéma 1 : décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 75	↓ à 75 mg sur ≥ 4 semaines	75 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
75	37,5 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. Schéma 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8	Étape 9
75	37,5 mg pendant 1 semaine	20 mg pendant 1 semaine	12 mg pendant 1 semaine	7 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale et pour préparation magistrale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la venlafaxine à administration orale sont les gélules à libération prolongée de 37,5 mg, 75 mg, 150 mg et 225 mg. Elles ne sont **pas** sécables.
- La venlafaxine aux dosages de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg et 20 mg n'est pas disponible dans le commerce. **Attention :** l'incorporation des spécialités dans une préparation magistrale pose problème, car elle induit une perte de la libération prolongée. *Off-label*, il arrive parfois que les microgranules de venlafaxine soient extraites de la gélule, redistribuées et remises en gélules. À ce sujet, le document multidisciplinaire indique : « Les gélules peuvent être ouvertes, à condition que les granules restent intactes. Le groupe de travail juge un arrêt progressif basé sur le comptage des granules risqué en raison de la probabilité d'erreurs de calcul. »

Amitriptyline

1. Schéma 1: décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 75	↓ à 75 mg sur ≥ 4 semaines	75 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
75	35 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. Schéma 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
75	50 mg pendant 1 semaine	40 mg pendant 1 semaine	30 mg pendant 1 semaine	20 mg pendant 1 semaine	15 mg pendant 1 semaine	10 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	Arrêt

4. Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale et pour préparation magistrale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour l'amitriptyline à administration orale sont les comprimés de 10 mg et 25 mg. Les comprimés ne sont **pas** sécables.
- L'amitriptyline aux dosages de 15 mg et 5 mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

Sources spécifiques

1 Horowitz M en Wilcock M. Newer generation antidepressants and withdrawal effects: reconsidering the role of antidepressants and helping patients to stop. Drug and Therapeutics Bulletin 2022;60:7-12. DOI: 10.1136/dtb.2020.000080

2 Davies J en Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? Addict Behav 2019;97:111-21. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027

3 NICE. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline.https://www.nice.org.uk/guidance/cg90 (publié en octobre 2009, mis à jour en septembre 2019 concernant l'arrêt des antidépresseurs (voir aussi *BMJ* 2019;367:l6103 doi: 10.1136/bmj.l6103))

4 Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AIM, Robertson L, Christiaens T. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 4. Art. No.: CD013495. DOI: 10.1002/14651858.CD013495.pub2.

5 Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). September 2018. Avec aussi "Praktische toelichting op het multidisciplinair document". Voir website KNMP. Zie ook Ruhe HG, Horikx A et al.Het afbouwen van SSRI's en SNRI's. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4004

6 Wilson E en Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms.*Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5:357–368. DOI: 10.1177/2045125315612334

7 Tom Declercq, Hilde Habraken, Hans van den Ameele, Jan Callens, Jan De Lepeleire, Hanne Cloetens. Depressie bij volwassenen. Februari 2017. Richtlijn van Domus Medica. Via https://www.domusmedica.be/richtlijnen/depressie-bij-volwassenen. La recommandation est soutenue par la SSMG et disponible aussi en français (La dépression chez l'adulte) via http://www.ssmg.be/publications/recommandations-de-bonne-pratique

8 Prescrire. Arrêt d'un antidépresseur. La Revue Prescrire 2021;41:288-90

9 Maund E, Stuart B, Moore M et al. Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review.*Ann Fam Med* 2019;17:52-60. https://doi.org/10.1370/afm.2336

10 Horowitz AB, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. Lancet Psychiatry 2019;6:538-46. DOI: https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30032-X/fulltext

11 Groot PC en van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. Psychosis 2018;10:142-145. DOI: 10.1080/17522439.2018.1469163

12 Haddad PM en Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Advances in Psychiatric Treatment 2018;13:447-57. DOI: doi: 10.1192/apt.bp.105.001966

13 Warner CH, Bobo W et al. Antidepressant Discontinuation Syndrome American Family Physician 2006;74:449-456

14 Groot P en van Ingen Schenau. Antidepressiva beter afbouwen. Pleidooi voor en richtlijn 'afbouwen van antidepressiva'. Een knelpuntanalyse. (2013) ISBN/EAN 978-90-9027306-8. Ebook.

Bon à savoir

COVID-19: Traitement médicamenteux de la COVID-19 non sévère dans le contexte ambulatoire : balises belges (mise à jour du 09/06/22)

La **Task Force belge « COVID Therapeutics »** a publié **le 9 juin 2022 une mise à jour des balises pour le traitement médicamenteux de la COVID-19 non sévère en contexte ambulatoire** : site Web du KCE > Résumé à l'attention des médecins généralistes.[1] Ce document fournit des **avis concrets aux médecins généralistes**, en s'appuyant sur les preuves disponibles au sujet des médicaments (autorisés ou en cours d'évaluation) utilisés chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19. Des **couleurs** sont utilisées pour schématiser la place des différents médicaments. Le document propose un résumé des données probantes. Un rapport scientifique complet est aussi disponible : "Document de guidance complet à l'attention des médecins généralistes (Version en anglais 06/05/2022)".
Diverses organisations, dont le CBIP, ont collaboré à la réalisation de ce document, sous la coordination du KCE.

Sources

1. **Task Force "COVID Therapeutics"**: Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19 > Usage ambulatoire. Sur le **site Web du KCE**. Rapport scientifique complet: Document de guidance complet à l'attention des médecins généralistes (Version en anglais 06/05/2022)

Folia 'Soins aux Personnes Âgées'

Hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée : pas de bénéfice clinique pertinent du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes

Étant donné l'absence de bénéfice clinique démontré, la charge que représente un traitement chronique avec de la lévothyroxine et les risques inhérents à ce traitement à marge thérapeutique-toxique étroite, chez des patients déjà souvent fragilisés et polymédiqués, la balance bénéfice risque du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante est défavorable chez la personne âgée de 65 ans et plus. La question a été bien évaluée chez la personne âgée jusqu'à des taux de TSH de 20 mUI/L, mais les données sont les plus nombreuses pour des taux de TSH < à 10 mUI/L.

L'hypothyroïdie subclinique est davantage une entité biologique que clinique. Elle est caractérisée par la présence d'une TSH sérique augmentée (> 4,5 mUI/l) alors que les valeurs de T3 et de T4 libres sont normales. La présence de symptômes évocateurs d'une carence chez ces patients est difficile à établir (voir Folia de mars 2019). Cette anomalie évolue spontanément vers une normalisation dans une proportion non négligeable de cas (dans 40 à 80 % des cas après 2 ans, selon les sources – voir Formulaire de soins aux personnes âgées).

On parle d'hypothyroïdie subclinique persistante lorsque le patient présente l'anomalie biologique à au moins 2 reprises sur une période de temps définie. En effet, les taux de TSH présentent une importante variabilité, selon les circonstances (variation circadienne, élévation transitoire en cas de stress ou de maladie temporaire, …). Un test anormal doit donc toujours être confirmé dans un second dosage, en général après 2 à 3 mois. Ce sont généralement des patients avec une hypothyroïdie subclinique persistante qui sont inclus dans les études cliniques évaluant l'hypothyroïdie subclinique.

Le seuil de 10 mUI/L de TSH sépare les hypothyroïdies subcliniques de grade I (la TSH est supérieure à la norme mais en dessous de ce seuil) et les hypothyroïdies subcliniques de grade II (la TSH est ≥ 10 mUI/L) [1].

La nécessité de traiter l'hypothyroïdie subclinique fait l'objet de controverses, et c'est encore plus vrai chez les patients âgés. En effet, chez ces patients, une balance favorable entre la charge d'un traitement quotidien, souvent prescrit à jeun (qui plus est, avec un médicament dont la marge thérapeutique toxique est étroite ; voir RCM Intro 6.2), et le bénéfice attendu est d'autant plus importante à établir. Sans compter que le vieillissement, en tant que tel, exerce un impact sur les valeurs de TSH (les valeurs de TSH augmentent progressivement avec l'âge), posant la question du seuil de normalité chez les patients âgés[2]. Il est généralement admis que ce seuil est plus élevé chez les patients âgés, sans qu'il n'y ait de consensus actuel quant à une valeur précise. Enfin, chez les patients très âgés (80 ans et plus), le lien entre l'anomalie biologique et un impact fonctionnel ou des événements cliniques n'est pas clair [3].

Plusieurs études ont été publiées récemment, explorant, dans la population âgée, les bénéfices et les risques d'un traitement de substitution avec la lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante.

Le traitement de substitution par hormones thyroïdiennes est-il efficace (càd bénéfice clinique pertinent) chez les patients âgés ?

Nous avons déjà parlé dans une précédente publication (voir Folia de Novembre 2017) d'une large étude randomisée contrôlée par placebo, publiée en 2017, menée spécifiquement chez des patients âgés de 65 ans et plus présentant une hypothyroïdie subclinique persistante (étude TRUST[4]), qui n'a pas pu démontrer de bénéfice du traitement de substitution (avec de la lévothyroxine) sur des symptômes généralement attribués à l'hypothyroïdie.

Plusieurs études annexes à cette étude TRUST ont depuis lors été publiées[5, 6, 7], explorant quelques questions supplémentaires dans cette population âgée de 65 ans et plus :

- Le bénéfice du traitement ne serait-il pas plus marqué chez les patients chez qui la charge des symptômes est la plus importante ? (et donc la différence ne serait-elle pas statistiquement significativement en faveur du traitement dans ce sous-groupe de patients ?)[5]

- Observe-t-on un bénéfice (statistiquement significatif) sur d'autres symptômes souvent attribués à une carence en hormones thyroïdienne tels que l'insuffisance cardiaque[6] ou les symptômes dépressifs[7]?

Aucune de ces hypothèses n'a pu être confirmée dans ces études, mais des réserves méthodologiques justifient des investigations supplémentaires avant de pouvoir tirer des conclusions à partir de ces informations.
La majorité des patients évalués présentaient une fonction cardiaque normale et étaient exempts de symptômes dépressifs. Par ailleurs, s'agissant des mêmes patients (étude TRUST), la même remarque subsiste à propos de la faible proportion de patients ayant une TSH au-delà de 10 mUI/L (voir Folia de Novembre 2017), qui est le seuil au-delà duquel on recommande en général de traiter, chez les patients plus jeunes (voir plus loin Que disent les recommandations ?).

Une méta-analyse[1] a évalué l'effet du traitement de l'hypothyroïdie subclinique (avec la lévothyroxine) sur la mortalité, avec une analyse pré spécifiée en sous-groupes en fonction de l'âge. La méta-analyse a inclus des études observationnelles et des études interventionnelles. La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire n'étaient pas différentes dans le groupe traité avec de la lévothyroxine comparativement au groupe ayant reçu le placebo. Dans l'analyse en sous-groupe en fonction de l'âge, on constate un bénéfice de la lévothyroxine (en comparaison au placebo) tant sur la mortalité totale que sur la mortalité cardiovasculaire, chez les patients plus jeunes (moins de 65-70 ans), mais pas dans le sous-groupe de patients plus âgés. Ces informations sont issues de deux études rétrospectives de registres nationaux (sujettes à de nombreux biais). L'analyse en sous-groupe en fonction de l'intensité de l'hypothyroïdie subclinique (grade I versus grade II) ne montre pas de différence de résultat.

Et chez les patients très âgés ?

La question du bénéfice du traitement (lévothyroxine versus placebo) a spécifiquement été évaluée dans une population âgée de 80 ans et plus présentant une hypothyroïdie subclinique persistante[8]. On a analysé ensemble les patients inclus dans l'étude TRUST qui étaient âgés de 80 ans et plus (n = 146) et les patients de l'étude IEMO 80+ trial (n = 105). Les symptômes d'hypothyroïdie (évalués par le *Hypothyroid Symptoms score*) et la fatigue (évaluée par le *Tiredness score*) étaient les critères d'évaluation primaires dans cette étude, comme dans les études sources. Il n'y a pas non plus eu de différence entre les groupes sur ces deux critères.

Que disent les recommandations ?

- Le guideline du NHG[9] datant de 2013 ne propose généralement pas de traitement en cas d'hypothyroïdie subclinique, et ce quel que soit l'âge du patient. Selon les auteurs, les preuves font défaut pour assurer, d'une part que cette situation clinique constitue un risque et d'autre part qu'un traitement améliore la situation de façon cliniquement pertinente.
- La plupart des recommandations (Europe[10, 11], UK[12] et USA[13]) proposent de prescrire un traitement substitutif lorsque le patient adulte présente une hypothyroïdie subclinique persistante de grade II (TSH persistante ≥ 10 mUI/L), sur base d'un risque accru d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire associé à ces taux (données épidémiologiques). Le niveau de preuve pour ces recommandations est généralement faible à modéré, et ces recommandations ne concernent généralement pas les patients plus âgés (>65-70 ans) souffrant d'hypothyroïdie subclinique persistante, chez qui la nécessité de traitement est moins claire. Dans le guideline issu de *l'European Thyroid Association*[11] (à noter que ce guideline n'a plus été mis à jour depuis 2013), on propose de ne traiter au-delà de 65-70 ans, que les patients dont le taux de TSH est ≥ 10 mUI/l et qui présentent des plaintes évoquant un déséquilibre thyroïdien ou un risque cardiovasculaire accru. Le guideline du NICE (UK), publié en 2019[12], précise que leur recommandation ne s'applique pas aux personnes de 65 ans et plus parce que les bénéfices d'un traitement sont moins clairs dans cette catégorie d'âge alors que les risques (du traitement) sont plus marqués (niveau expert opinion).
- Une *BMJ rapid recommandation* publiée en 2019[14], propose d'éviter de traiter l'hypothyroïdie subclinique, chez la plupart des patients (Nota Bene : les patients <30 ans et les femmes susceptibles de souhaiter une grossesse ne sont pas concernés par cette recommandation). Après une analyse

soigneuse des données disponibles, ils concluent à l'absence d'avantage démontré du traitement, alors que ce dernier a un impact non négligeable sur le quotidien du patient et que, les risques associés au traitement existent. Ils mentionnent que l'étude TRUST, qui est l'étude randomisée contrôlée la plus importante évaluant la lévothyroxine dans l'hypothyroïdie subclinique, et réalisée dans une population de patients âgés de 65 ans et plus, rapporte quelques décès. Les auteurs précisent que cette recommandation ne concerne pas les situations où la TSH est ≥ 20 mUI/l, valeur au-delà de laquelle nous ne disposons pas de données, et qui est rarement associée à une valeur normale de T4.

Commentaires du CBIP

- Par rapport à notre article Folia de novembre 2017, les données présentées ici confirment une absence d'efficacité (sur des critères cliniques) du traitement avec de la lévothyroxine chez des patients âgés présentant une hypothyroïdie subclinique persistante (TSH élevée et T4 normale).
- Les études ont inclus des patients avec des taux de TSH jusqu'à 19,99 mUI/l. Les données avec des taux de TSH ≥ 10 mUI/L sont les moins nombreuses, ce qui correspond à la répartition normale au sein de cette population (environ 5 % des patients de 65 ans et plus qui présentent une hypothyroïdie subclinique ont un taux de TSH au-delà de 10 mUI/L, 95 % sont en dessous de ces valeurs[6]). Ainsi donc, chez les patients âgés, les données pour des valeurs de TSH ≥ 10 mUI/L (qui est le seuil de traitement recommandé le plus souvent dans la population générale) sont limitées, et il n'y a pas de données pour des valeurs de TSH > 20mUI/L.
- L'impact sur le quotidien du patient âgé d'un traitement avec des hormones thyroïdiennes est important. En effet, la marge thérapeutique toxique de la lévothyroxine est étroite (voir RCM Intro 6.2) et les interactions médicamenteuses potentielles sont nombreuses, avec impact de la polymédication, très fréquente dans cette population.
- Par ailleurs, les valeurs de TSH augmentent progressivement avec l'âge, posant la question du seuil de normalité pour cette valeur, qui devrait être revue à la hausse chez les patients plus âgés, afin de réduire la pression à médicaliser un problème qui, en définitive, n'en serait pas un. Il n'y a pas de consensus actuel quant à une valeur précise pour ce seuil chez le patient âgé.

Conclusions pour la pratique :

Étant donné l'absence de bénéfice clinique démontré, la charge que représente un traitement chronique avec de la lévothyroxine et les risques inhérents à ce traitement à marge thérapeutique-toxique étroite, chez des patients déjà souvent fragilisés et polymédiqués, la balance bénéfice risque du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante est défavorable chez la personne âgée de 65 ans et plus.

Sources

1 Chiung-Hui Peng C, Huang HK, Bo-Chang B, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy with Mortality in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 1, 292–303. doi:10.1210/clinem/dgaa777

2 Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. JAMA 2019, Nov 26;322(20):1961-1962. doi: 10.1001/jama.2019.14728.

3 Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, et al. Outcomes of Thyroid Dysfunction in People Aged Eighty Years and Older: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Four Prospective Studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). Thyroid 2021;31(4):552-562. doi: 10.1089/thy.2020.0567. Epub 2020 Nov 2.

4 Stott DJ, Rodondi N, PM Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2017, Jun 29;376(26):2534-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1603825.

5 de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms - Secondary Analysis of a Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020 Jun 2;172(11):709-716. doi: 10.7326/M19-3193.

6 Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. Am J Med 2020 Jul;133(7):848-856.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018.

7 Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism - An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2021;4(2):e2036645. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.

8 Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. JAMA 2019 Nov 26;322(20):1977-1986. doi: 10.1001/jama.2019.17274.

9 NHG-werkgroep: Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, et al. NHG-STANDAARD Schildklieraandoeningen (Gepubliceerd : juni 2013 Laatste aanpassing: juni 2013) https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/schildklieraandoeningen

10 Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge Avril 2007https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidie_fruste_-_synthese_vf.pdf

11Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline : Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:215–228. DOI: 10.1159/000356507.

12 Vasileiou M, Gilbert J, Fishburn S et al. Thyroid disease assessment and management - summary of NICE guidance. BMJ 2020;368:m41 doi: 10.1136/bmj.m41 (Published 29 January 2020).

13 Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults : cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association (ATA-AACE 2012).

14 Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006.

Informations récentes mai 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en première ligne
- diosmine
- nirmatrelvir + ritonavir

Nouveautés en médecine spécialisée
- lévodopa + carbidopa + entacapone gel
- palipéridone injection semestrielle

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)
- acébutolol + hydrochlorothiazide
- éthylmorphine sirop
- hydroxyde d'aluminium + carbonate de magnésium + lidocaïne + magnésium hydroxyde + trisilicate

Autres modifications
- Remboursements : contraception, extrait allergénique d'acariens sublingual, goséréline, inclisiran, phénéticilline gélules
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: 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).
▼ : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities*: RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois de mai 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 2 mai. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de juin.

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nouveautés en première ligne

diosmine (Diosmin EG®)

La **diosmine,** disponible sous forme d'association avec des flavonoïdes, est maintenant de nouveau disponible en monopréparation **(Diosmin EG®**, chapitre 1.11). Elle a pour indication les symptômes d'**insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs** et de **maladie hémorroïdaire** aiguë (synthèse du RCP).
Commentaire du CBIP:
La diosmine pourrait être efficace sur certains symptômes d'insuffisance veineuse des membres inférieurs (périmètre de la cheville, troubles trophiques, crampes), mais son efficacité sur l'évolution de l'insuffisance veineuse, les ulcères ou les symptômes hémorroïdaires n'est pas démontrée. Elle expose fréquemment à des effets indésirables gastro-intestinaux. Elle est déconseillée chez la femme enceinte par manque de données.[1-3]

Coût : environ 15 € pour un mois de traitement, non remboursé au 1er mai 2022.

nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

Le **Paxlovid®▼** (chapitre 11.4.7) est une **association de nirmatrelvir**, un inhibiteur de protéase du

SARS-CoV-2, **et de ritonavir** (également un inhibiteur de protéase, mais non actif contre le SARS-CoV-2 ; lorsqu'il est associé à faible dose au nirmatrelvir, il en ralentit le métabolisme). Il a pour indication le **traitement de la COVID-19** chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygène mais **à risque de développer une forme sévère** (synthèse du RCP). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Il présente un risque élevé d'interactions médicamenteuses.
En Belgique, la **Task Force COVID Therapeutics** a émis, dans ses « Balises pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire des infections non-sévères à SARS-CoV-2 » (version du 29/04/2022) un « avis favorable mais de force faible » pour l'utilisation de nirmatrelvir + ritonavir dans un contexte ambulatoire uniquement chez les patients ambulatoires sévèrement immunodéprimés qui présentent un risque élevé d'hospitalisation.
L'OMS (Therapeutics and COVID-19 : living guidance, version du 22/04/22) a émis une recommandation « forte » pour l' utilisation de nirmatrelvir + ritonavir chez certains patients présentant une forme non sévère de COVID-19 mais à risque élevé d'hospitalisation, et estime cette option plus intéressante que les alternatives (molnupiravir, remdésivir ou les anticorps monoclonaux).
Bien que délivrée en officine, l'association nirmatrelvir + ritonavir provient d'un stock géré par le gouvernement. Son prix n'a pas été communiqué.

Conditions d'utilisation en Belgique

- L'association nirmatrelvir + ritonavir peut être prescrite au plus tard dans les 5 jours suivant les premiers symptômes de COVID-19 confirmé, chez les patients ambulatoires sévèrement immunodéprimés qui présentent un risque élevé d'hospitalisation. En cas de test COVID-19 positif chez un patient sévèrement immunodéprimé, le médecin généraliste se concerte avec le spécialiste chargé du suivi du patient immunodéprimé afin de vérifier les éventuelles contre-indications au traitement. Le risque d'interactions doit toujours être évalué. La prescription doit être faite par le médecin spécialiste, et le médicament est délivré en pharmacie d'officine (Voir KCE pour les détails de la procédure).

Efficacité

- L'association nirmatrelvir + ritonavir a été évaluée versus placebo chez 2246 patients (âge médian 46 ans) **non vaccinés** ; la moitié avait des anticorps contre le SARS-CoV-2. Les patients présentaient une forme débutante (maximum 5 jours) et non sévère de COVID-19 confirmé et avaient au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave (principalement l'obésité) (étude EPIC-HR).[4]
- Les résultats pour le critère primaire d'évaluation (hospitalisations et décès dans le mois) ont montré un avantage statistiquement significatif de l'association versus placebo : 0,8% vs 6,3% (p<0,0001, NNT : 18). Aucun patient n'est décédé dans le groupe traité par rapport à 12 dans le groupe placebo, et 9 patients ont été hospitalisés dans le groupe traité contre 67 dans le groupe placebo.
- Dans cette étude, il s'agissait majoritairement du variant Delta. Des données de laboratoire semblent indiquer une efficacité contre d'autres variants, y compris Omicron.
- Le document « Balises pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire des infections non-sévères à SARS-CoV-2 » (version du 29/04/2022) précise qu'il subsiste des incertitudes quant à son efficacité réelle, par exemple chez les patients vaccinés.[5,6]

Innocuité

- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (1-10%) : dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, céphalées.
- Grossesse et allaitement : l'association nirmatrelvir + ritonavir n'est pas recommandée. Il n'est pas possible pour l'instant de se prononcer sur son innocuité pendant la grossesse et l'allaitement (aucune information disponible).
- Interactions
  - Il existe un risque d'interactions avec de nombreux médicaments (voir aussi https://www.covid19-druginteractions.org/).
  - Le ritonavir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, un inhibiteur puissant du CYP2D6, du CYP3A4

et de la P-gp, et un inducteur du CYP2B6 et du CYP2C9 (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3).
  - Le nirmatrelvir est un substrat du CYP3A4
  - L'utilisation concomitante de médicaments qui sont fortement métabolisés par le CYP3A4, ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 est contre indiquée selon le RCP.
  - Tout médicament inducteur ou inhibiteur du CYP3A4 est susceptible d'altérer l'efficacité de l'association nirmatrelvir + ritonavir ou d'augmenter le risque d'effets indésirables.

- Précautions particulières
  - La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée. Le nirmatrelvir + ritonavir ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère.[7,8]

Posologie: 2 co de nirmatrelvir à 150 mg et 1 co de ritonavir à 100 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours

Nouveautés en médecine spécialisée

lévodopa + carbidopa + entacapone gel (Lecigimon® ▼)

L'association lévodopa + carbidopa + entacapone est maintenant disponible sous forme de **gel pour administration par sonde duodénale** (**Lecigimon®** ▼, chapitre 10.6.6, délivrance hospitalière) pour le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et dyskinésies ou hyperkinésies sévères lorsque les associations orales ne donnent pas de résultat satisfaisant (synthèse du RCP). L'administration se fait par une pompe implantable (différente de celle du gel Duodopa®).[9]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût: 738€ pour 7 cartouches, remboursé en a !

palipéridone injection semestrielle (Byannli® 🫀)

La **palipéridone** existe maintenant sous forme **d'injections intramusculaires semestrielles** (**Byannli®** 🫀, chapitre 10.2.4). Elle était déjà disponible pour injection mensuelle ou trimestrielle (voir Folia janvier 2017). Elle a pour indication le traitement d'entretien de la schizophrénie des adultes cliniquement stables sous injection mensuelle ou trimestrielle .

Coût : environ 1 400€ tous les 6 mois, suivant le dosage, remboursé en b !

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)
Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle : ▩
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

acébutolol + hydrochlorothiazide (Sectrazide® 🫀)

L'association **acébutolol + hydrochlorothiazide** (**Sectrazide®** 🫀, chapitre 1.1.4) est retirée du marché. Il n'existe plus d'association diurétique + acébutolol, mais des associations avec d'autres β-bloquants sont disponibles (voir 1.1.4). Les deux principes actifs peuvent aussi être prescrits séparément.

éthylmorphine sirop (Tussethyl®)

Le **sirop d'éthylmorphine** utilisé comme **antitussif** (**Tussethyl®**, chapitre 4.2.1) est retiré du marché. Les comprimés restent disponibles. La codéine et ses dérivés ont fait l'objet de très peu d'études comme antitussifs et ils sont susceptibles d'entraîner un usage abusif (voir aussi Antitussifs).

hydroxyde d'aluminium + carbonate de magnésium + lidocaïne + magnésium hydroxyde + trisilicate (Syngel®)

L'association d' hydroxyde d'aluminium + carbonate de magnésium + lidocaïne + magnésium hydroxyde + trisilicate (**Syngel®**, chapitre 3.1.2) est en indisponibilité de longue durée. L'ajout de lidocaïne n'avait pas de bénéfice démontré sur les douleurs gastro-duodénales ou de reflux. D'autres antiacides sont disponibles.

Autres modifications

Remboursements

Contraception

Depuis le 25 avril 2022, le **remboursement supplémentaire de la contraception** (pour les moins de 25 ans et bénéficiaires d'intervention majorée, voir symbole aJ ou J au niveau des spécialités concernées dans le Répertoire) est **accordé à toute personne, quel que soit son genre**.

Extrait allergénique d'acariens sublingual (Acarizax®)

L'extrait allergénique d'acariens sublingual (Acarizax®, chapitre 12.4.2) est maintenant **remboursé en c !** sous certaines conditions, principalement : asthme allergique associé à une rhinite allergique aux acariens documentée, avec exacerbation plus de 2 fois par semaine et/ou réveils nocturnes dus à l'asthme malgré un traitement par CSI + LABA, VEMS ≥ 70% et suivi par un pneumologue. Pour l'évaluation de l'efficacité de ce traitement, voir Folia octobre 2020.

Goséréline (Zoladex®)

La **goséréline** (Zoladex®, chapitre 5.3.6), n'est plus remboursée en catégorie b et est maintenant **remboursée en a sans autorisation du médecin conseil**. Elle est utilisée dans diverses pathologies telles que le traitement palliatif du cancer prostatique, le traitement du cancer du sein hormonodépendant avancé, la suppression ovarienne chez les femmes présentant un haut risque de récidive du cancer du sein, et le traitement de l'endométriose et des fibromes utérins.

Inclisiran (Leqvio®▼)

Depuis le 1er mai 2022, l'**inclisiran** (Leqvio®▼, chapitre 1.12.8) est **remboursé sous certaines conditions en a !** pour les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale **et en b !** pour les patients avec une maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Dans les deux cas, le remboursement est accordé uniquement en cas de LDL-C ≥ 100 mg/dl malgré un traitement de 6 semaines par statine + ézétimibe (à la dose maximale tolérée, ou en cas d'intolérance ou de contre-indication). Pour l'évaluation de cette molécule, voir Folia octobre 2021.

Phénéticilline gélules (Broxil®)

Depuis le 1er mai 2022, la **phénéticilline en gélules** (Broxil®, chapitre 11.1.1.1.1) **est remboursée en c**. Le sirop n'est pour l'instant pas remboursé. La phénéticilline est un premier choix dans le traitement de l'angine à streptocoques. Il a été commercialisé en mars 2022 (voir Folia d'avril 2022).

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- Le pembrolizumab (Keytruda® ▼, chapitre 13.3.1), la dapagliflozine (Forxiga® ▼, chapitre 5.1.8), l'atézolizumab (Tecentriq®▼▼, chapitre 13.3.1), le sotorasib et le pegcetacoplan (non encore commercialisés), ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le finerenone, non encore commercialisé a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : pembrolizumab (cancer du sein et cancer du col de l'utérus), dapagliflozine, atézolizumab, sotorasib, pegcetacoplan, finerenone.

Sources générales

Consultées la dernière fois le 4/5/2022

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com
- Martindale: The Complete Drug Reference.
- Farmacotherapeutisch Kompas, consulté la dernière fois le 2 mars 2022 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/
- LAREB Pregnancy. https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique).

Sources spécifiques

1 Phlebotonics for venous insufficiency. Martinez-Zapata et al. Cochrane Database of Systematic Review Nov 2020.
2 Hémorroïdes. Premiers Choix Prescrire. Actualisation sept 2020.
3 Diosmin EG®-Résumé des Caractéristiques du Produit
4 Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. NEJM 2022 ;386 :1397-1408 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118542
5 KCE. Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19-Usage ambulatoire-Résumé à l'attention des médecins généraliste du 29/04/2022. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf
6 Covid-19 : nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) chez certains patients à risque de forme grave. Rev Presc. Février 2022.
7 Paxlovid®-Résumé des Caractéristiques du Produit
8 Paxlovid®-EPAR Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf
9 Lecigimon®- Résumé des Caractéristiques du Produit
10 Byannli®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Risque tératogène et troubles neuropsychiatriques avec les rétinoïdes : rappel des mesures à prendre

Risque tératogène

Il est bien connu que **les rétinoïdes à usage oral (isotrétinoïne, acitrétine, bexarotène, trétinoïne)** présentent un **risque tératogène élevé**. Un risque accru de malformations, e.a. craniofaciales, cardiovasculaires et du système nerveux central, est observé en cas de prise durant le 1er trimestre de grossesse. Après usage d'un rétinoïde oral, un avortement spontané est constaté environ une fois sur trois. Dans les **Folia de février 2019**, on mentionnait que, suite à la constatation que des femmes enceintes **sont toujours exposées** à des rétinoïdes oraux, **des mesures complémentaires ont été prises pour l'isotrétinoïne (révision du « programme de prévention de la grossesse », PPP, symbole ▼)** et l'acitrétine (mise en en place d'un PPP, symbole ▼**).**
Malgré ces mesures complémentaires mises en place début 2019, des cas de grossesse exposée à un rétinoïde sont toujours rapportés.
En Belgique, deux cas de grossesse au cours d'un traitement par **l'isotrétinoïne** ont été rapportés en 2020 :

- Le premier cas concerne une femme de 25 ans qui prenait depuis plusieurs années, régulièrement mais pas de manière continue, de l'isotrétinoïne par voie orale (dose inconnue) lors des poussées d'acné; ceci ne correspond pas au schéma posologique recommandé dans le RCP qui préconise un traitement continu pendant 16 à 24 semaines. La patiente a pris de l'isotrétinoïne en début de grossesse (probablement après une à deux semaines de grossesse). Après avoir consulté un gynécologue, elle a décidé d'interrompre sa grossesse.
- Le second cas concerne une femme de 26 ans qui a pris de l'isotrétinoïne (posologie inconnue) au cours du 1er trimestre de la grossesse. L'échographie foetale a mis en évidence de graves malformations : malformation cardiaque complexe et agénésie vermienne (agénésie du cervelet). Une interruption de grossesse a été pratiquée.

Durant cette période, aucun cas n'a été rapporté au centre belge de pharmacovigilance avec l'acitrétine.

Un article récent de ***La Revue Prescrire***[1] mentionne que malgré les mesures prises, **le nombre de grossesses observées chez des femmes traitées par l'isotrétinoïne ne diminue pas et reste de l'ordre de 175 par an en France**.

Face à ce constat, l'agence française du médicament (ANSM) a mi-2021 pour l'isotrétinoïne recommandé des mesures supplémentaires à celles adoptées au niveau européen (site Web ASNM, communiqué de 05/05/2021).

Les données ci-dessus confirment l'importance pour le prescripteur de bien respecter les conditions prévues dans le programme de prévention de la grossesse (PPP) pour l'isotrétinoïne et l'acitrétine. Les principales conditions du PPP sont les suivantes :

- une évaluation du risque que la patiente tombe enceinte ;
- les exigences concernant les tests de grossesse : avant de débuter le traitement, pendant le traitement (de préférence chaque mois) et après le traitement (pour l'isotrétinoïne : un test 1 mois après l'arrêt ; pour l'acitrétine: un test tous les 1 à 3 mois pendant une période de trois ans après l'arrêt) ;
- les exigences concernant la contraception : au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois (isotrétinoïne) ou 3 ans (acitrétine) après l'arrêt. Concernant la méthode de contraception : soit une méthode indépendante de l'utilisatrice (IUD ou implant), soit deux méthodes dépendantes de l'utilisatrice (contraception orale et méthode de type barrière).

En pratique, pour s'assurer que la patiente a bien compris le risque tératogène et les mesures de précautions à suivre, une liste de questions doit être passée en revue par le prescripteur avec la patiente,

et signée par celle-ci. **Les documents du PPP sont accessibles via le symbole ▼ à hauteur de la spécialité concernée dans le Répertoire ou via le site internet de l'afmps.**

Pour le **bexarotène** et la **trétinoïne par voir orale**, qui sont utilisés en oncologie, il n'y a pas de programme de prévention de la grossesse (PPP) mais les RCP contre-indiquent leur utilisation pendant la grossesse (pas de contre-indication absolue dans le RCP de la trétinoïne par voie orale) et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. En cas de traitement par bexarotène chez les femmes en âge de procréer, le recours à une double méthode contraceptive en cas d'utilisation d'un contraceptif oral est recommandé; par induction enzymatique, le bexarotène pourrait en effet réduire l'efficacité des contraceptifs oestroprogestatifs.

Les risques liés aux **rétinoïdes à usage local (adapalène, trétinoïne, trifarotène)** sont probablement limités vu la très faible résorption. Par mesure de précaution, ces rétinoïdes sont aussi contre-indiqués pendant la grossesse dans les RCP; pour les rétinoïdes à usage local, il n'y a pas de programme de prévention de la grossesse (PPP).

Troubles neuropsychiatriques

Des cas de dépressions, dépressions aggravées, anxiété, tendances agressives, changements de l'humeur, symptômes psychotiques et, très rarement, d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par des **rétinoïdes utilisés par voie orale**. Selon l'agence européenne des médicaments (EMA), il n'est pas possible de déterminer un lien de causalité entre ces troubles neuropsychiatriques et les rétinoïdes vu les données limitées et le fait que des affections cutanées peuvent favoriser des troubles de ce type. Depuis 2019, les avertissements à ce sujet ont cependant été renforcés dans le RCP et la notice des rétinoïdes oraux :

- prudence particulière chez les patients ayant des antécédents de dépression ;
- nécessité de suivre tous les patients traités pour détecter des éventuels signes de dépression ;
- sensibiliser les amis et la famille à ce risque pour favoriser la détection rapide de troubles éventuels.

Ce risque neuropsychiatrique n'a pas été mis en évidence avec les **rétinoïdes utilisés localement**.

Source spécifique

1 Trop de grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale : recommandation de prescrire en deux temps. La Revue Prescrire 2021 ; 41 : 902

Colophon

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

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

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

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

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.