

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER 2024

FOCUS

Y a-t-il une place pour le métamizole dans les douleurs post-opératoires ? 

Le métamizole pourrait être une alternative aux AINS dans le traitement des douleurs post-opératoires lorsque ces derniers sont contre-indiqués. Il est important d'informer les patients sur les effets indésirables possibles du métamizole ainsi que sur leurs symptômes précurseurs.

LU POUR VOUS

Les antidépresseurs dans la douleur chronique : une nouvelle Cochrane Review

Selon une *Cochrane Review*, la duloxétine est le seul antidépresseur dont l'efficacité a été clairement démontrée dans le traitement de la douleur chronique. Il n'existe pas *un* antidépresseur qui conviendrait à tous les patients douloureux chroniques : une approche individualisée est essentielle.

Corticothérapie orale prolongée : comment éviter les complications ?

Quelles mesures pouvez-vous appliquer avant et pendant le traitement pour réduire le risque de complications d'une corticothérapie orale prolongée ? Quelles sont celles qui ne semblent pas encore très claires ? La revue Prescrire a réalisé une synthèse à ce propos, en voici quelques messages clés.

Les corticostéroïdes inhalés accélèrent-ils la guérison des patients COVID-19 ambulatoires ?

L'étude ACTIV-6 n'a pas mis en évidence d'effet notable sur la guérison et les complications dans le traitement de patients COVID-19 ambulatoires. Dans le contexte actuel, les corticostéroïdes inhalés n'ont probablement pas leur place dans le traitement du COVID-19 en ambulatoire.

ACTUALITÉS

INAMI top 25: les plus grandes dépenses pour des médicaments dans le secteur ambulatoire en 2022 

La 1^{ère} place revient pour la première fois à un AOD (apixaban). Du côté des nouveaux venus dans ce top 25, on retrouve le complexe sacubitril/valsartan et l'empagliflozine. Le sémaglutide grimpe dans le classement. Le coût total pour le top 25 augmente d'année en année.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning: Sevrage des benzodiazépines

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

 Nouveautés en médecine spécialisée

- efgartigimod alfa (Vyvgart®▼)

Remboursements

- fumarate de diméthyle (Skilarence®)

 Arrêts de commercialisation

- bélantamab mafodotine (Blenrep®)
- méthylprednisolone crème (Advantan®)
- monofluorophosphate (Fluocaril Bi-Fluore®)
- oxycodone + naloxone 5 mg /2,5 mg (Targinact® 5/2,5)

 Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

- bacilles Calmette-Guérin (Oncotice®)
- pivmécillinam (Selexid®)

Retours sur le marché

- ceftriaxone + lidocaïne (Rocephine®)

Indisponibilités critiques

- olanzapine 405 mg pour inj. IM (Zypadhera®)

PHARMACOVIGILANCE**Topiramate et risque tératogène : nouvelles mesures**

Il ressort d'une réévaluation que le topiramate ne provoque pas seulement des malformations congénitales, mais potentiellement aussi des troubles neurodéveloppementaux. Pour éviter l'exposition in utero, des mesures supplémentaires ont été prises. Découvrez lesquelles dans la suite de cet article.

Péthidine et piritramide à partir de mars 2024 en milieu hospitalier uniquement

Y a-t-il une place pour le métamizole dans les douleurs post-opératoires ?

Le métamizole possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Un article paru dans le « *Geneesmiddelenbulletin* » a évalué son efficacité et sa sécurité dans les douleurs post-opératoires.

Selon les études reprises dans l'article, le métamizole (à dose unique de 500 mg par voie orale et donc en usage aigu) pourrait être utilisé en seconde intention dans l'analgésie post-opératoire lorsque les AINS sont contre-indiqués pour un patient. Dans ce cas, ce dernier doit être averti des risques d'apparition d'effets indésirables suite à la prise de métamizole ainsi que de leurs symptômes précurseurs.

Introduction

- En raison de certaines contre-indications, la médecine est à la recherche de nouvelles alternatives aux AINS et opioïdes dans le traitement de la douleur. Le métamizole pourrait être l'une d'entre elles. En effet, il s'agit d'un dérivé de la pyrazolone connu depuis 100 ans qui possède des propriétés antipyrétiques et analgésiques. Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, mais certaines données suggèrent un mode d'action différent de celui des AINS, ce qui expliquerait qu'on puisse l'utiliser comme alternative.^{1,2}

- En raison de ses effets indésirables très graves connus (agranulocytose, saignements gastro-intestinaux et/ou lésions hépatiques), le métamizole est utilisé comme agent de réserve dans le traitement de la fièvre et de la douleur lorsque les autres traitements sont contre-indiqués pour un patient (voir 8.2.3. Métamizole).

En raison du risque d'agranulocytose (pouvant être fatale), il a été retiré du marché dans certains pays.

Le risque de lésions hépatiques induites par ce médicament a fait l'objet d'une DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) en 2020³, le nombre de cas semblant augmenter.

D'après le RCP, chez les insuffisants hépatiques et/ou rénaux, son utilisation est possible sur une courte période sans réduction de dose, mais des doses élevées doivent être évitées. On manque en revanche de données quant à une utilisation à plus long terme chez les insuffisants hépatiques et/ou rénaux sévères, (voir  8.2.3. Métamizole).⁴

Selon Farmacotherapeutisch Kompas, le métamizole est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale modérée et sévère ainsi qu'en cas de troubles hépatiques graves telle que la porphyrie hépatique.⁵

- Suite à une opération chirurgicale, 40 à 75% des patients ressentent des douleurs d'intensité modérée à sévère. Certains analgésiques n'étant parfois pas suffisamment efficaces ou ayant des effets indésirables pouvant être considérables, le métamizole, pourrait être une alternative (notamment aux AINS lorsque ceux-ci sont contre-indiqués, voir 9.1.1. AINS à usage systémique).

Un article paru dans le « *Geneesmiddelenbulletin* » (GEBU) en septembre 2023⁶ a évalué son efficacité et sa sécurité dans le soulagement des douleurs post-opératoires.

Méthode

- Pour évaluer l'**efficacité** du métamizole en post-opératoire, l'article s'est basé sur 2 revues systématiques avec méta-analyse Cochrane (Hearn et al., 2016 et Moore et al., 2015)^{7,8}. La première a comparé l'efficacité d'une dose unique de métamizole par rapport au placebo. La seconde a comparé l'efficacité d'une prise unique de différents analgésiques (y compris le métamizole) également par rapport au placebo. Le **critère de jugement primaire** dans ces 2 revues systématiques était le pourcentage de patients ressentant une amélioration de la douleur d'au moins 50% après 4 à 6 heures via une échelle analogique « Visual Analogue Scale ».
- Pour évaluer la **sécurité** du métamizole, l'article s'est basé sur une revue systématique (Andrade et al., 2016)⁹. Le **critère de jugement primaire** était l'apparition d'effets secondaires tels que de l'agranulocytose, des saignements gastro-intestinaux ainsi que des lésions hépatiques en raison de leurs morbidité et mortalité importantes. L'évaluation *ne se base pas* sur la prise unique de métamizole. L'article fait également référence à 2 études observationnelles dans lesquelles le délai d'apparition d'une agranulocytose suite à la prise du métamizole a été analysé^{10,11}.

En ce qui concerne le risque hépatique, l'article se base également sur des études réalisées par les hôpitaux d'Hambourg et de Munich^{12,13}.

Résultats en bref

Efficacité du métamizole

- La revue Cochrane d'Hearn et al.⁷ a inclus 8 études. Parmi celles-ci, 5 études évaluant le métamizole par voie orale (500 mg, n = 288) en post-opératoire ont été incluses dans la méta-analyse.
 - Après une administration unique de 500 mg de métamizole, 73% des patients ont ressenti un soulagement de la douleur d'au moins 50% dans les 4 à 6 heures (critère de jugement primaire) contre 32% dans le groupe placebo (RR 2,4 ; IC95% 1,8 à 3,1). Le Number Needed to Treat (NNT) était de 2,4 (IC95% 1,9 à 3,1); *moderate quality evidence*. Cela signifie qu'environ 3 patients ont dû être traités pour obtenir un soulagement substantiel de la douleur chez un patient supplémentaire par rapport au placebo.
- La revue Cochrane de Moore et al.⁸ a trouvé 39 revues Cochrane évaluant l'efficacité d'une dose unique de différents analgésiques tels que le paracétamol, les AINS et le métamizole.
 - Résultat sur le critère de jugement primaire (soulagement de la douleur d'au moins 50% dans les 4 à 6 heures après une seule administration): l'efficacité du métamizole 500 mg (NNT versus placebo 2,3) était comparable à celle des AINS (NNT versus placebo pour diclofénac 50 mg 2,1 ; pour ibuprofène 400 mg 2,5 et pour naproxène 500 mg 2,7). Le NNT versus placebo du paracétamol 1000 mg était de 3,6.

Sécurité du métamizole

- La revue systématique d'Andrade et al.⁹ a inclus 22 articles publiés entre 1980 et 2015.
 - 5 études de cas contrôle et 1 étude de cohorte ont évalué le risque d'apparition d'**agranulocytose** suite à la prise de métamizole. Ce dernier ne peut être évalué précisément sur base des données disponibles, les résultats des études variant d'une différence non statistiquement significative (OR 1,5 ; IC95% 0,8 à 2,7) à une différence statistiquement significative (OR 40,2 ; IC95% 14,7 à 113). L'excès de risque estimé d'agranulocytose varie de 0,2 à 1,63 de cas par million de consommateurs de métamizole.
 - En ce qui concerne le risque de **saignements gastro-intestinaux**, 4 études concluent à une augmentation statistiquement significative du risque. En général, le risque (OR variant de 1,4 à 2,7) est moindre qu'avec les AINS (OR ibuprofène de 1,3 à 4,1 ; OR naproxène de 2,1 à 10,0 ; OR diclofénac de 1,3 à 7,9 et OR acide acétylsalicylique de 1,8 à 8,0). Il est légèrement supérieur à celui du paracétamol (OR de 0,6 à 1,5) dont le risque est considéré comme non-significatif. Il s'agit de comparaisons indirectes (comparaisons face à un placebo pour chaque analgésique).
- En ce qui concerne les risques de **lésions hépatiques** induites par le métamizole, les données ne sont pas assez nombreuses pour tirer une conclusion. Selon les 2 études observationnelles reprises dans l'article^{10,11}, le **délai d'apparition de l'agranulocytose** est de l'ordre de quelques jours.
 - La première étude¹⁰ a analysé 1448 rapports de cas d'agranulocytose après utilisation de métamizole (repris dans le système EudraVigilance de l'EMA). Le délai médian d'apparition d'une agranulocytose a été évalué à 13 jours. Cependant, 34,7% des cas sont survenus après 7 jours d'utilisation.
 - La seconde étude¹¹ a constaté un délai médian de survenue d'une agranulocytose après 2 jours de traitement.
- Concernant l'apparition des **lésions hépatiques**, les hôpitaux d'Hambourg¹² et de Munich¹³ concluent à un délai respectivement de 4 semaines (chez 23 patients sur 154 examinés) et de 42 à 46 jours après exposition. Cependant, les patients examinés à l'hôpital de Munich prenaient d'autres médicaments et les cas de lésions hépatiques observés ne peuvent pas être imputés au métamizole avec certitude.

Discussion

- Le métamizole par voie orale semble être efficace dans l'analgésie post-opératoire. Son efficacité semble être comparable à celle des AINS et supérieure à celle du paracétamol (sur base de comparaisons indirectes via placebo).
- Le risque d'apparition d'une agranulocytose semble faible. Les études montrent un risque plus élevé de saignements gastro-intestinaux (par rapport à un placebo) mais ce risque est en général moindre qu'avec les AINS (également sur base de comparaisons indirectes).
- Les résultats de ces études sont à interpréter avec prudence, la qualité méthodologique des études étant moyenne en raison du risque de biais (biais d'information, biais de déclaration et biais de sélection) ainsi que du faible nombre de participants souvent inclus. Il est nécessaire de disposer de davantage de données afin de pouvoir notamment quantifier le risque de survenue de ces effets indésirables induits par le métamizole en comparaison avec les autres analgésiques.

Conclusion générale

- Le « *Geneesmiddelenbulletin* » conclut que, d'après les résultats des différentes études, le métamizole, en usage aigu, pourrait être une alternative aux AINS, le risque de saignements gastro-intestinaux semblant moindre. Cependant, comme évoqué précédemment dans l'article, davantage d'études de meilleure qualité devraient être réalisées afin d'étayer ces résultats.
- Selon les recommandations du NICE¹⁴, le paracétamol reste le premier choix [1 g jusqu'à 4x/ jour (24 heures), en l'absence de facteurs de risque], ensuite viennent les AINS (en l'absence de contre-indications). NICE ne mentionne pas le métamizole, celui-ci étant interdit en Angleterre.
- Selon le CBIP, le message-clé à retenir est, que le métamizole pourrait être une alternative aux autres traitements (notamment aux AINS) dans les douleurs post-opératoires lorsque ceux-ci sont contre-indiqués pour un patient.

En cas de prescription de métamizole, il est important que les patients soient tenus au courant des risques d'effets secondaires ainsi que des symptômes précurseurs. En effet, même si ces risques sont faibles, ils ne sont pas nuls et sont potentiellement graves.

Le mal de gorge, la difficulté à avaler ainsi que l'apparition de fièvre et de frissons sont des symptômes précurseurs d'une agranulocytose.

En ce qui concerne les symptômes évocateurs de lésions hépatiques, on peut citer l'apparition de fatigue, de nausées, de vomissements ainsi que de douleurs abdominales.

Une gêne abdominale, des selles noirâtres ainsi qu'une pâleur peuvent être évocateurs de saignements gastro-intestinaux.

Noms de spécialités :

- Métamizole : Novalgine® (voir Répertoire)

Sources

- 1 Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. *Br J Pharmacol*. 2007 Jun;151(4):494-503. doi: 10.1038/sj.bjp.0707239. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17435797; PMCID: PMC2013970.
- 2 Stessel B, Lambrechts M, Evers S, Vanderstappen C, Callebaut I, Ory JP, Herbots J, Dreesen I, Vaninbroux M, Van de Velde M. Additive or synergistic analgesic effect of metamizole on standard pain treatment at home after arthroscopic shoulder surgery: A randomised controlled superiority trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Mar 1;40(3):171-178. doi: 10.1097/EJA.0000000000001792. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36632758; PMCID: PMC9894134.
- 3 EMA. Direct healthcare professional communication. Metamizole: Risk of drug-induced liver injury. 2020. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-metamizole-risk-drug-induced-liver-injury_en.pdf. Consulté le 03.10.23.
- 4 Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Novalgine. Consulté le 16.01.24.
- 5 Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/metamizol>. Consulté le 17.01.24
- 6 Schwarz E. Metamizol bij postoperatieve pijnbestrijding. *Gebu*. 2023 Sep 14; 57(9):e2023.9.15. Cliquez ici.

- 7** Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 20; 4(4):CD011421. doi: 10.1002/14651858.CD011421.pub2. PMID: 27096578; PMCID: PMC6540653.
- 8** Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 28; 2015(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3. PMID: 26414123; PMCID: PMC6485441.
- 9** Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Oct; 41(5):459-77. doi: 10.1111/jcpt.12422. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27422768.
- 10** Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020 Feb;126(2):116-125. doi: 10.1111/bcpt.13310. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31449718.
- 11** Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):657-65. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009. PMID: 17470834
- 12** Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S, Zenouzi R, Hartl J, Peiseler M, Liwinski T, Schulz L, WeilerNormann C, Sterneck M, Lohse AW, Schramm C. Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;86(7):1406-1415. doi: 10.1111/bcp.14254. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32080881; PMCID: PMC7319009.
- 13** Weber S, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver Injury Associated with Metamizole Exposure: Features of an Underestimated Adverse Event. *Drug Saf.* 2021 Jun;44(6):669-680. doi: 10.1007/s40264-021-01049-z. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33638811; PMCID: PMC8184550.
- 14** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Perioperative care in adults. Nice guideline NG180. August 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng180>.

Les antidépresseurs dans la douleur chronique : une nouvelle Cochrane Review

Message clé

Dans la pratique, des antidépresseurs sont souvent utilisés en dehors du cadre de la dépression, notamment chez les patients souffrant de douleurs chroniques (fibromyalgie, douleurs neuropathiques, arthrose, etc...). Une nouvelle *Cochrane Review* conclut que la duloxétine est le seul antidépresseur dont l'efficacité a été clairement démontrée dans le traitement de la douleur chronique, mais seulement à court terme. Pour aucun antidépresseur, on n'a trouvé de preuves fiables démontrant son efficacité et son innocuité à long terme. Les auteurs de la *Cochrane Review* soulignent qu'il n'existe pas *un* antidépresseur qui conviendrait à tous les cas de douleur chronique et qu'une approche individualisée est essentielle.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Les douleurs chroniques (fibromyalgie, douleurs neuropathiques, douleurs articulaires, etc.) affectent considérablement la qualité de vie et le fonctionnement quotidien des patients et constituent l'une des causes les plus fréquentes d'absentéisme au travail. Selon les estimations, environ un adulte sur cinq souffre de douleurs chroniques dans le monde.¹
- À côté des traitements traditionnels de la douleur, tels que les analgésiques et les AINS, on a parfois aussi recours aux antidépresseurs pour prendre en charge la douleur chronique. En Belgique, cette utilisation est en général une utilisation *off-label*, sauf pour l'amitriptyline (TCA) et la duloxétine (IRSN).
- Une nouvelle *Cochrane Review* a évalué les données documentant l'efficacité et la sécurité des antidépresseurs dans le traitement de la douleur chronique.¹

Protocole de l'étude

- La *Cochrane Review* a inclus toutes les études randomisées ayant comparé des antidépresseurs à un placebo ou à d'autres traitements chez des **adultes souffrant de douleurs chroniques autres que des céphalées et des migraines**. Pour être prises en compte, les études devaient avoir une durée de suivi d'au moins 2 semaines et inclure au moins 10 patients par bras d'étude.
- Les **critères d'évaluation primaires** de la *Cochrane Review* étaient les suivants : nombre de patients dont la douleur avait sensiblement diminué (réduction d'au moins 50% sur une échelle de la douleur), intensité de la douleur, humeur, nombre de patients présentant des effets indésirables. Les **critères d'évaluation secondaires** étaient les suivants : réduction de la douleur de 30%, fonctionnement physique, sommeil, qualité de vie, amélioration globale, effets indésirables graves, taux d'abandon.
- Pour les critères d'évaluation liés à la douleur et pour les effets indésirables, les résultats ont été rapportés **en fonction de la posologie** utilisée (faible, standard, forte), car l'analyse de toutes les posologies combinées donnait des résultats plus hétérogènes et incohérents.
- Seuls les **résultats** d'analyses ayant pu inclure **au moins 200 patients** par antidépresseur étudié (et par posologie) étaient présentés dans le texte et le tableau récapitulatif. Les autres données ont été présentées dans un *forest plot*, sans plus de détails sur le nombre d'études, le nombre de patients, etc.

Résultats en bref

- La *Cochrane Review* a inclus 176 **études en double aveugle** sur les antidépresseurs chez un total de 28 664 patients souffrant de douleurs chroniques (âge moyen de 50,6 ans). La durée moyenne de traitement était de **10 semaines** (allant de 2 semaines à 9 mois).
- Les **pathologies** les plus étudiées sont la fibromyalgie (59 études), les douleurs neuropathiques (49 études) et les douleurs musculo-squelettiques (arthrose, lombalgie, etc, 40 études).
- L'**amitriptyline** (43 études, n = 1 843) et la **duloxétine** (43 études, n = 6 362) étaient les antidépresseurs les plus fréquemment étudiés.
- La plupart des études ont été **sponsorisées** par une firme pharmaceutique. Les patients souffrant de

maladies psychiques telles que la dépression étaient généralement exclus.

- Deux études sur trois présentaient un risque élevé de **biais**, principalement un biais de migration et un biais de notification.
- Pour le critère d'évaluation primaire **réduction substantielle de la douleur** (diminution de l'intensité de la douleur d'au moins 50%), 42 études ont pu être incluses dans la méta-analyse en réseau.
 - La grande majorité des études rapportant ce critère d'évaluation portaient sur la **duloxétine**. La probabilité de présenter une réduction substantielle de la douleur était presque deux fois plus grande avec la duloxétine qu'avec le placebo (degré de certitude modéré), que ce soit à la faible posologie (<60 mg/j), à la posologie standard (60 mg/j) ou à forte posologie (>60 mg/j). Le *number needed to treat to benefit (NNTB)* était de 7 à 8.
 - Avec la **mirtazapine**, la probabilité de présenter une réduction substantielle de la douleur n'était pas plus grande qu'avec le placebo (faible degré de certitude pour une posologie de 30 mg/j, pas de données pour les autres posologies).
 - Pour les **autres** antidépresseurs disponibles en Belgique, les résultats d'analyse n'étaient pas présentés dans le texte ou le tableau récapitulatif parce qu'il n'y avait pas assez de données. Le *forest plot* qui représente les résultats de la **venlafaxine**, le seul autre IRSN commercialisé en Belgique, montre des résultats contradictoires selon la posologie étudiée. Parmi les études contrôlées par placebo sur l'**amitriptyline**, aucune n'a utilisé comme critère d'évaluation la réduction substantielle de la douleur ; l'étude comparative avec la duloxétine était de trop petite taille pour pouvoir en tirer des conclusions.
- Pour le critère d'évaluation primaire **intensité de la douleur**, les données de 49 études ont pu être incluses dans la méta-analyse en réseau.
 - La grande majorité des études rapportant ce critère d'évaluation étaient des études avec la **duloxétine**. Par rapport au placebo, la duloxétine a eu un effet bénéfique faible à modéré sur l'intensité de la douleur, aussi bien à posologie standard (degré de certitude modéré) qu'à forte posologie (faible degré de certitude), mais pas à faible posologie (degré de certitude modéré).
 - Pour les **autres** antidépresseurs disponibles en Belgique, les résultats d'analyse n'étaient pas présentés dans le texte ou le tableau récapitulatif parce qu'il n'y avait pas assez de données (aucune pour la **venlafaxine**). Le *forest plot* qui représente les résultats de l'**amitriptyline** montre des résultats variables selon la posologie. L'analyse de toutes les posologies d'amitriptyline combinées montre un bénéfice, mais les preuves à l'appui ont un très faible degré de certitude.
- Pour le critère d'évaluation primaire **humeur**, 38 études ont pu être incluses dans la méta-analyse en réseau. L'analyse de ce critère a été effectuée par antidépresseur, indépendamment de la posologie.
 - La plupart des études portaient sur la **duloxétine**. L'analyse montrait un faible effet favorable de la duloxétine sur l'humeur (degré de certitude modéré).
 - Dans 1 RCT portant sur 406 patients, la **mirtazapine** (30 mg) a été associée à un bénéfice modéré sur l'humeur (faible degré de certitude).
 - Pour les **autres** antidépresseurs disponibles en Belgique, les résultats d'analyse n'étaient pas présentés dans le texte ou le tableau récapitulatif parce qu'il n'y avait pas assez de données (aucune pour l'**amitriptyline** et la **venlafaxine**, un IRSN).
- Pour le critère d'évaluation primaire **survenue d'effets indésirables**, 93 études étaient disponibles pour la méta-analyse en réseau.
 - Le nombre nécessaire pour nuire (NNN) était de 7 pour la **duloxétine** et de 4,5 pour l'**amitriptyline** (dans les deux cas, le NNN est basé sur des données de très faible degré certitude).
 - La **mirtazapine** à posologie standard n'exposait pas à un risque plus élevé d'effets indésirables que le placebo (très faible degré de certitude).
 - Pour les **autres** antidépresseurs disponibles en Belgique, les résultats d'analyse n'étaient pas présentés dans le texte ou le tableau récapitulatif parce qu'il n'y avait pas assez de données.
- Pour la plupart des **critères d'évaluation secondaires d'efficacité** (fonctionnement physique, sommeil, amélioration globale), la duloxétine est apparue (sur la base de la méta-analyse en réseau) comme le meilleur antidépresseur du classement (à côté du milnacipran, qui n'est pas disponible en Belgique). L'effet était généralement faible et la duloxétine n'apportait aucun bénéfice en termes de qualité de vie (faible degré de certitude).
- En ce qui concerne l'effet des antidépresseurs étudiés sur les **critères d'évaluation secondaires de**

sécurité (effets indésirables graves et taux d'abandon), seules des données de très faible degré de certitude étaient disponibles, ne permettant pas de tirer des conclusions.

- Seule la duloxétine a fait l'objet d'un nombre suffisant d'études pour évaluer le risque de **biais de publication** : le *funnel plot* montre quelques signes de biais de publication.

Limites de l'étude

- Les données de cette *Cochrane Review* proviennent principalement d'**études contrôlées par placebo**. Les études comparatives directes avec d'autres antidépresseurs étaient beaucoup moins nombreuses. Les études étaient souvent de **courte durée** et la plupart présentaient un **risque élevé de biais**.
- Les auteurs n'ont rapporté les résultats que pour la **douleur chronique en général** et pas pour les différents types de douleur.

Commentaire du CBIP

- Selon les auteurs de cette nouvelle *Cochrane Review*, la duloxétine est probablement plus efficace que d'autres antidépresseurs chez les patients souffrant de douleurs chroniques (fibromyalgie, douleurs neuropathiques, arthrose, etc...). Une posologie de 60 mg de duloxétine par jour s'est avérée efficace et il ne semblait pas y avoir de bénéfice à utiliser une posologie plus élevée. Les auteurs soulignent qu'il n'existe pas *un* antidépresseur pour *la* douleur chronique et qu'une approche individualisée est essentielle. Une telle approche prend en compte les besoins individuels du patient, ses expériences et ses préférences, dans le choix du traitement. Même s'il n'y a pas de preuves solides pour les autres antidépresseurs, ils peuvent néanmoins donner de bons résultats chez certains patients. L'amitriptyline en particulier bénéficie d'une grande expérience pratique. Les études sur l'amitriptyline sont souvent anciennes et ne répondent pas aux normes scientifiques actuelles (par exemple, pas de données sur la réduction substantielle de la douleur). L'amitriptyline étant extrêmement bon marché et hors brevet, il ne faut pas non plus s'attendre à de nouvelles études commerciales. Des études non sponsorisées par l'industrie peuvent combler cette lacune, comme l'étude OPTION-DM discutée dans les Folia de janvier 2023. Dans cette étude, l'amitriptyline et la duloxétine ont entraîné un soulagement comparable des douleurs chez des patients atteints de neuropathie diabétique ne répondant pas suffisamment à leur monothérapie.
- En raison des limites de cette *Cochrane Review* (voir plus haut), il est difficile d'en transposer les résultats à la pratique clinique. D'autres *Cochrane Reviews* portant sur l'efficacité des antidépresseurs dans différents types de douleur ont abouti à des résultats similaires pour l'amitriptyline et la duloxétine dans les douleurs neuropathiques²⁻⁴, mais pour la duloxétine dans la fibromyalgie, les résultats étaient moins concluants^{4,5}. Les auteurs de la *Cochrane Review* sur l'amitriptyline (2015) dans la douleur neuropathique² notent que le manque de preuves ne signifie pas nécessairement que l'amitriptyline n'est pas efficace, mais que son efficacité est peut-être surestimée.
- Cette *Cochrane Review* ne permet pas de se prononcer sur les risques et les bénéfices des antidépresseurs par rapport à d'autres médicaments contre la douleur chronique, tels que la prégabaline, un médicament antiépileptique dont l'efficacité a été prouvée dans la douleur neuropathique⁶.
- Nos collègues de la revue Minerva ont récemment discuté d'une revue de compilation sur les antidépresseurs dans la douleur, parue l'année dernière dans le BMJ⁷. Minerva concluait que la prudence était de rigueur lors de la prescription d'antidépresseurs dans la douleur chronique.
- Dans le guideline belge de 2017 sur la prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins (en cours de révision), l'amitriptyline (25 à 125 mg/j) est recommandée pour le traitement de la douleur neuropathique et de la fibromyalgie. La duloxétine (60 mg /j) peut être prise en considération pour le traitement de la neuropathie diabétique et, dans une moindre mesure pour les douleurs liées à la fibromyalgie. Dans le Guide de pratique clinique pour les douleurs lombaires et radiculaires du KCE, la recommandation est la suivante : Ne proposez pas de manière systématique des antidépresseurs tricycliques, ou des inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRS) aux personnes présentant une lombalgie avec ou sans douleur radiculaire (niveau de preuve moyen à très faible).

Sources

- 1** Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Phillippo D, Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5. Art. No.: CD014682. DOI: 10.1002/14651858.CD014682.pub2
- 2** Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD008242. DOI: 10.1002/14651858.CD008242.pub3
- 3** Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011824. DOI: 10.1002/14651858.CD011824
- 4** Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
- 5** Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD010292. DOI: 10.1002/14651858.CD010292.pub2
- 6** Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub3
- 7** Stas P. Quelle est l'utilité des antidépresseurs dans le traitement de la douleur ? *Minerva* 2023;22:136-41

Corticothérapie orale prolongée : comment éviter les complications ?

En cas d'usage prolongé de corticoïdes par voie orale, en fonction de la dose, de la durée du traitement et des caractéristiques du patient, de nombreux effets indésirables peuvent survenir, parmi lesquels : des fractures (surtout des fractures vertébrales et fractures col du fémur), une fonte musculaire, une augmentation de la glycémie, une augmentation de la tension artérielle, une insuffisance cardiaque, un glaucome à angle ouvert, une cataracte, des troubles psychiques et une susceptibilité accrue aux infections.

La revue Prescrire¹ vient de publier une synthèse à propos des mesures qui permettent de réduire le risque d'effets indésirables graves associé à l'usage prolongé (> 3 semaines) des corticoïdes par voie orale. Il nous semblait utile de souligner quelques messages clés issus de cette publication. À noter que le niveau de preuve concerne quasiment uniquement des « avis d'experts ». Les données disponibles sont peu nombreuses, et principalement issues d'études observationnelles.

Ce qui fait consensus :

- **La mesure principale** à mettre en œuvre pour diminuer le risque d'effets indésirables est **deviser la dose et la durée de traitement minimales efficaces**.
- Il est utile **d'informer le patient** des risques de la corticothérapie orale prolongée, et en particulier du risque d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt trop brusque du traitement.
- **Avant d'entamer une corticothérapie** prévue pour plus de 3 semaines, il est utile de :
 - Déceler les situations qui exposent à des risques accrus d'effets indésirables avec la corticothérapie. Il s'agit principalement de la présence de facteurs de risque de fracture ostéoporotique, de diabète, d'insuffisance cardiaque, d'accidents cardiovasculaires, de glaucome et de troubles psychiques.
 - Faire un bilan des vaccinations, en particulier le statut d'immunité pour la varicelle (également dans l'entourage proche du patient), cette infection pouvant parfois être sévère chez les patients immunodéprimés.
 - Prévoir les vaccins vivants atténués éventuellement utiles, plusieurs semaines avant d'entamer la corticothérapie.
 - Faire une revue des médicaments prises par le patient qui sont à risque d'interaction avec la corticothérapie. Sont cités :
 - les diurétiques et les laxatifs : risque d'hypokaliémie ;
 - les AINS : aggravation du risque d'ulcère gastrointestinal et de rétention hydrosodée ;
 - les bisphosphonates : aggravation du risque d'ulcère gastrointestinal ;
 - les neuroleptiques atypiques et les antiandrogènes : aggravation du risque d'hyperglycémie ;
 - les antiépileptiques, les quinolones et les rétinoïdes : aggravation du risque de dépression ;
NDLR : on peut aussi mentionner le risque accru de tendinites et de ruptures tendineuses avec les quinolones ;
 - les antidépresseurs et les agonistes dopaminergiques utilisés dans la maladie de Parkinson : aggravation du risque d'épisodes maniaques.
- **Pendant le traitement**, on propose
 - des mesures d'hygiène de vie : exercice physique suffisant, abstention du tabac, limiter l'alcool, alimentation équilibrée, riche en calcium et en protéines et éviter les restrictions caloriques sévères. Il existe des preuves de l'intérêt de l'exercice physique pour maintenir la force musculaire et la densité osseuse de patients sous corticothérapie prolongée.
 - de ne pas vacciner avec des vaccins vivants atténués (attendre minimum 3 mois après la fin de la corticothérapie).
 - de procéder à la vaccination saisonnière (grippe, covid 19 et pneumocoque), et vérifier la vaccination de base (DTP).
 - de prévoir, dès le début du traitement et de façon périodique par la suite, un suivi clinique et biologique (e.a. suivi de la tension artérielle et du poids, examen ophtalmologique au minimum tous les 6 à 12 mois si risque de glaucome chronique, suivi de la glycémie et de la kaliémie, ...).

Ce qui semble moins clair :

- Chez les patients qui ne présentent pas d'ostéoporose au moment de débiter la corticothérapie, il n'y a pas de consensus à propos du suivi par ostéodensitométrie ni du traitement préventif avec les bisphosphonates : chez quels patients le proposer ? Les guidelines ne sont pas univoques. D'une part, un bénéfice des bisphosphonates sur le risque de fracture est possible chez certains patients, mais sans que l'on puisse déterminer précisément lesquels (données insuffisantes). Et d'autre part, certains effets indésirables des bisphosphonates s'additionnent à ceux de la corticothérapie, ce qui justifie la prudence. Selon *Prescrire*, proposer annuellement un suivi de densité minérale osseuse chez les patients qui ne prennent pas déjà un bisphosphonate semble raisonnable.
- Les mesures préventives non-pharmacologiques (activité physique, éviter le tabac et l'alcool, alimentation/exposition UV pour le calcium et la vitamine D) et pharmacologiques (Calcium-vitamine D), habituellement préconisées pour ralentir la perte osseuse n'ont pas apporté la preuve d'un bénéfice dans la prévention des fractures.
- Les IPP en prévention des ulcères gastro-duodénaux liés à la corticothérapie sont rarement justifiés. Le risque d'ulcères en lien avec la corticothérapie est faible et les IPP exposent, en cas d'usage prolongé, à des effets indésirables, dont un risque accru de fractures. Ils sont par contre conseillés aux patients à risque, tels ceux qui reçoivent en même temps des AINS.

Sources spécifique

1 La Revue Prescrire. Corticothérapie orale prolongée. Des repères pour diminuer le risque d'effets indésirables graves *La Revue Prescrire* 2023 ;43 :837-43

Les corticostéroïdes inhalés accélèrent-ils la guérison des patients COVID-19 ambulatoires ?

Message clé

L'étude ACTIV-6 a évalué l'effet du furoate de fluticasone administré par voie inhalée chez des patients COVID-19 ambulatoires. Contrairement à l'étude PRINCIPLE, que nous avons abordée dans les Folia d'octobre 2021, l'étude ACTIV-6 ne révèle pas d'effet significatif des corticostéroïdes inhalés sur la résolution des symptômes, ce qui peut s'expliquer par les différences en termes d'âge et de statut vaccinal dans la population étudiée. Sans oublier que l'étude PRINCIPLE n'était ni en aveugle, ni contrôlée par placebo.

Les résultats confortent le message selon lequel, dans le contexte actuel, les corticostéroïdes inhalés n'ont peut-être pas leur place dans le traitement ambulatoire du COVID-19 léger à modéré sans facteurs de risque.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Dans les Folia d'octobre 2021, nous abordions l'étude PRINCIPLE, une étude ouverte réalisée sur l'utilisation de budésonide inhalé chez des patients ambulatoires atteints de COVID-19 symptomatique. Cette étude rapporte que le délai de guérison déclaré pourrait être ramené de 15 jours avec les soins usuels à 12 jours avec l'ajout de budésonide inhalé. L'étude n'a pas révélé d'effet bénéfique sur les hospitalisations ou sur la mortalité. Cette étude comportait toutefois de certaines limites, comme l'absence de procédure en aveugle et de groupe placebo et le fait que le délai de guérison était basé sur de l'autodéclaration. La différence de résultats entre les deux études peut également s'expliquer par les différences d'âge et de statut vaccinal des populations étudiées et par les autres variantes du virus. A contrario, trois RCT ayant évalué l'usage du ciclesonide inhalé n'ont pas montré de changement en termes de durée des symptômes par rapport au placebo¹⁻³. Toutes ces études ont principalement inclus des personnes non vaccinées pendant l'épidémie et atteintes du variant alpha, ce qui n'est plus représentatif du contexte actuel.

Dans cet article, nous discutons de l'étude ACTIV-6, qui a été menée dans une population vaccinée, relativement jeune et en bonne santé, pendant une période où les variants delta et omicron étaient actifs⁴.

Conception de l'étude

- L'étude ACTIV-6 (conduite entre août 2021 et février 2022) est une étude contrôlée randomisée, en double aveugle, réalisée sur 1 407 patients ambulatoires à faible risque, âgés de 30 ans ou plus, atteints d'un COVID-19 confirmé et présentant au moins 2 symptômes d'infection aiguë (cf. Plus d'infos). Le groupe sous traitement actif a reçu 200 µg de furoate de fluticasone inhalé à raison d'une fois par jour pendant 14 jours.
- Le critère d'évaluation primaire était le délai de guérison durable, défini comme 3 jours consécutifs sans symptômes. Ce critère d'évaluation repose sur l'autodéclaration, et n'est donc pas une mesure objective.
- Les critères d'évaluation secondaires comprennent l'hospitalisation ou le décès dans les 28 jours, ainsi qu'un critère combiné associant la consultation des services d'urgence, l'hospitalisation ou le décès dans les 28 jours.

Résultats en bref

- 715 participants ont pris 200 microgrammes de furoate de fluticasone inhalé par jour pendant 14 jours. 692 participants ont reçu un placebo. L'âge moyen était de 47 ans.
- Le statut vaccinal était élevé, 65 % des participants ayant au moins reçu deux doses du vaccin contre le COVID-19. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des participants était de 28.
- La période écoulée entre le début des symptômes et l'instauration du fluticasone ou du placebo était en moyenne de 5 à 6 jours.
- Le critère d'évaluation primaire de l'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative

entre le groupe sous traitement et le groupe placebo (HR de 1,01 ; IC à 95 % de 0,91 à 1,12).

- Les critères d'évaluation secondaires, mesurés au jour 28, n'ont pas non plus montré de différence statistiquement significative entre le groupe sous traitement et le groupe placebo. Aucun décès n'a toutefois été recensé et les hospitalisations étaient très rares (3 cas dans les deux groupes), ce qui complique l'interprétation de ces résultats.
- En ce qui concerne la sécurité, l'incidence d'effets indésirables s'est avérée comparable dans le groupe sous traitement actif et dans le groupe placebo.

Conclusion

- L'étude ACTIV-6 ne montre pas d'effet significatif du furoate de fluticasone inhalé, par rapport au placebo, sur la résolution des symptômes chez les patients COVID-19 ambulatoires à faible risque.
- L'étude PRINCIPLE a, au contraire, démontré un effet. La différence de résultats entre les deux études peut également s'expliquer par les différences d'âge et de statut vaccinal des populations étudiées et par les autres variantes du virus.
- Les corticostéroïdes inhalés n'ont vraisemblablement pas leur place, dans le contexte actuel, pour le traitement d'une forme légère à modérée de COVID-19 chez des patients ambulatoires sans facteurs de risque. C'est la conclusion des auteurs qui est également partagée par le KCE et le NHG.
- Dans les balises belges pour le traitement médicamenteux du COVID-19 non sévère en ambulatoire et en milieu hospitalier, les auteurs adhèrent à la conclusion de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Ils estiment que les preuves sont insuffisantes pour recommander l'usage de corticostéroïdes inhalés chez les patients COVID-19 ambulatoires. La NHG-standaard « covid-19 » déconseille de prescrire des corticostéroïdes inhalés pour le traitement du COVID-19. Il convient de noter que ces recommandations ont été élaborées sans tenir compte des résultats de l'étude ACTIV-6. L'étude ACTIV-6 vient donc étayer encore un peu plus la position qui consiste à ne pas conseiller de prescrire de corticostéroïdes inhalés aux patients COVID-19 ambulatoires.
- Cette étude ne permet pas d'exclure des bénéfices éventuels dans les populations présentant davantage de facteurs de risque ou chez des personnes âgées.

Sources

- 1 Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, et al. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:42-9.
- 2 Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:1010-6.
- 3 Ezer N, Belga S, Daneman N, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of Covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ* 2021;375:e068060.
- 4 Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, Hernandez AF, Collins S, McCarthy MW, Jayaweera D, Gentile N, Castro M, Sulkowski M, McTigue K, Felker GM, Ginde AA, Dunsmore SE, Adam SJ, DeLong A, Hanna G, Remaly A, Thicklin F, Wilder R, Wilson S, Shenkman E, Naggie S; ACTIV-6 Study Group and Investigators. Inhaled Fluticasone Furoate for Outpatient Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoa2209421. PMID: 37733308; PMCID: PMC10597427.

INAMI top 25: les plus grandes dépenses pour des médicaments dans le secteur ambulatoire en 2022

La 1^{ère} place revient pour la première fois à un AOD (apixaban). Du côté des nouveaux venus dans ce top 25, on retrouve le complexe sacubitril/valsartan et l'empagliflozine. Le sémaglutide grimpe dans le classement. Le coût total pour le top 25 augmente d'année en année.

Chaque année, l'INAMI publie le **top 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI** pour les **médicaments remboursés délivrés par les officines publiques**. Son dernier top 25 concerne l'année 2022

1.

- Total des dépenses de l'INAMI pour ce top 25 : environ 1 030 000 000 euros. Ce coût total augmente d'année en année (par ex. environ 914 000 000 euros en 2020, environ 959 000 000 euros en 2021).
- Le top 25 représente 34 % des dépenses totales de l'INAMI pour les médicaments remboursés délivrés par les officines publiques.
- Outre ce top 25, 709 autres principes actifs sont également remboursés dans le secteur ambulatoire.

Commentaires du CBIP sur le top 25

- **La 1^{ère} place revient pour la première fois à un AOD : l'apixaban.** Deux autres AOD figurent également en haut du classement : le rivaroxaban (à la 4^e place) et l'édoxaban (à la 7^e place). Le dabigatran a, quant à lui, disparu du top 25. Les 3 AOD repris dans le top 25 représentent un remboursement cumulé d'environ 223 millions d'euros, et ce pour environ 321 000 patients. Selon les calculs de l'INAMI, les AOD sont actuellement utilisés dans la majorité des traitements anticoagulants (75 %, calculé sur la base du nombre de DDD) [à titre de comparaison : les héparines sont utilisées dans 18 % des traitements et les antagonistes de la vitamine K, dans 7 % des traitements]. Pour le positionnement des AOD, cf. Répertoire 2.1.2.
- **Du côté des nouveaux venus dans ce top 25, on retrouve le complexe sacubitril/valsartan (à la 22^e place) et l'empagliflozine (à la 25^e place).**
 - Selon le RCP, le **complexe sacubitril/valsartan** est indiqué dans l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite. Aucune plus-value claire n'a été mise en évidence par rapport à un IECA (ou un sartan) en termes de mortalité globale et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Pour de plus amples explications, cf. Positionnement sous Répertoire 1.3.2.
 - Selon le RCP, l'**empagliflozine** est indiquée dans le diabète de type 2, de même que dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (depuis août 2021) et la maladie rénale chronique indépendamment de la présence d'un diabète (depuis septembre 2023). Pour le Positionnement et les liens vers les articles de Folia, cf. Répertoire 5.1.8.
- **Le sémaglutide trône en 8^e position** (environ 41 millions d'euros pour 45 000 patients environ). Il a fait son apparition dans le top 25 en 2021 (alors à la 20^e place, avec environ 24 millions d'euros pour 28 000 patients environ). Selon le RCP, les spécialités à base de sémaglutide sont indiquées uniquement dans le diabète de type 2. Les résultats d'études favorables pour le sémaglutide injectable en cas d'obésité ont conduit à un usage off-label de la spécialité Ozempic® [cf. Folia d'avril 2023]. La disponibilité d'Ozempic® est limitée depuis un long moment, et il a été demandé de réserver la spécialité aux patients atteints de diabète de type 2.
- **Le top 25 présente un certain nombre de médicaments onéreux qui sont utilisés par un nombre limité de patients.** Ces médicaments sont principalement ou exclusivement prescrits par des spécialistes. Il s'agit notamment des médicaments suivants :
 - les **inhibiteurs du TNF** adalimumab (2^e du top 25), étanercept, guselkumab et golimumab, et les **antagonistes des interleukines** sécukinumab et ustékinumab pour le traitement de (certaines formes de) la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies immunitaires ;
 - l'anticorps monoclonal **émicizumab** (3^e du top 25) utilisé chez les patients atteints d'hémophilie A (environ 74 millions d'euros pour 215 patients) ;
 - une association d'**inhibiteurs du VIH** pour le traitement de l'infection à VIH.
 - l'**omalizumab**, un anticorps monoclonal anti-IgE utilisé dans certaines formes sévères d'asthme

allergique, d'urticaire ou de polypose naso-sinusienne.

- **La liste compte un certain nombre de médicaments moins onéreux qui sont utilisés par un nombre beaucoup plus important de patients.** Ces médicaments sont principalement prescrits par les généralistes.
 - On y retrouve quelques médicaments déjà présents dans les précédents tops 25, comme l'**atorvastatine**, la **metformine** et les **IPP pantoprazole et oméprazole**. Le pantoprazole et l'oméprazole (respectivement à la 5^e et à la 19^e place) comptaient ensemble plus de 2 millions d'utilisateurs en 2022 [pour le Positionnement des IPP, cf. Répertoire 3.1.].
 - Les **vaccins antigrippaux** (23^e place, avec ± 1,8 million de patients) figurent dans le top 25 depuis 2020.
- Le **dénosumab** fait partie du top 25 depuis plusieurs années. Le **dénosumab** est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose et de certains cancers (par ex. tumeurs malignes avancées avec atteinte osseuse). Dans la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose postménopausique, le **dénosumab** peut être une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates par voie orale : cf. Répertoire 9.5.
- Le top 25 ne permet pas de nous prononcer sur les indications pour lesquelles les médicaments ont été prescrits. Il donne cependant une idée des pratiques de prescription des médecins. Une prescription rationnelle signifie qu'un traitement est choisi sur la base d'arguments étayés scientifiquement en matière d'efficacité et d'innocuité, mais en tenant aussi compte du coût. Le premier facteur pris en compte est bien évidemment le bénéfice en termes de santé (en balance avec les risques) pour le patient, mais le coût qu'il représente pour le patient et pour la communauté est aussi un élément important.

Sources spécifiques

1 INAMI. Infospot. Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2022, publication du 27/11/2023. Voir le site de l'INAMI. Voir aussi la version PDF.

Nouvel e-learning: Sevrage des benzodiazépines

Vous souhaitez aider votre patient souffrant de troubles du sommeil à réduire progressivement sa consommation de benzodiazépines ou de Z-drugs, mais vous hésitez à vous lancer ?

Vous n'êtes pas le·la seul·e. C'est un sujet qui préoccupe de nombreux médecins et pharmaciens. Comment aborder ce sujet sans entamer la confiance de votre patient ? Comment faire face aux résistances ? Et comment procéder au sevrage dans la pratique ?

Dans notre nouvel e-learning *Sevrage des benzodiazépines*, nous vous mettons face à un cas pratique que vous aurez à gérer vous-même, tout en vous proposant quelques outils et conseils pour réussir le sevrage.

Cet e-learning est basé sur les guides disponibles en ligne que le SPF Santé publique a fait développer pour les médecins et les pharmaciens dans le cadre des campagnes sur le bon usage des psychotropes.

Durée totale: 1 heure

Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

Une fois inscrit·e, vous accédez gratuitement à toutes nos formations en ligne !

Nouveautés médicaments février 2024

Nouveautés en médecine spécialisée

- efgartigimod alfa (Vyvgart®▼) : myasthénie auto-immune généralisée

Remboursements

- fumarate de diméthyle (Skilarence®▼)

Arrêts de commercialisation

- bélantamab mafodotine (Blenrep®)
- méthylprednisolone crème (Advantan®▼)
- monofluorophosphate (Fluocaril Bi-Fluore®)
- oxycodone + naloxone 5 mg /2,5 mg (Targinact® 5/2,5)

Interruptions de commercialisation

- bacilles Calmette-Guérin (Oncotice®)
- pivmécillinam (Selexid®)

Retours sur le marché

- ceftriaxone + lidocaïne (Rocephine®)

Indisponibilités critiques

- olanzapine 405 mg pour inj. IM (Zypadhera®▼🔥)

▼: 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 mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

🔥 contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

🔥 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 26 janvier. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de mars.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 16 février.

Nouveautés en médecine spécialisée

efgartigimod alfa (Vyvgart®▼)

L'efgartigimod alfa (Vyvgart®▼, chapitre 12.3.2.7.5, administration intraveineuse, médicament orphelin, usage hospitalier) a pour indication, en association avec un traitement standard, le traitement chez l'adulte de la **myasthénie auto-immune généralisée** avec anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (synthèse du RCP).¹

- L'efgartigimod alfa est la première molécule de la classe des antagonistes du récepteur néonatal Fc. Il s'agit d'un fragment d'anticorps qui se lie au récepteurs néonatal Fc, ce qui entraîne une diminution des IgG circulantes de façon non spécifique.
- Une RCT versus placebo chez 167 patients avec une myasthénie auto-immune généralisée modérée préalablement traités par d'autres traitements a montré une amélioration cliniquement pertinente d'un score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne chez 38% patients de plus que sous placebo après un cycle de traitement de 4 semaines (critère d'évaluation primaire).

- Il n'a pas été comparé à d'autres traitements de la myasthénie auto-immune. L'efficacité et l'innocuité à plus long terme ne sont pas connues.
- Les principaux effets indésirables sont les infections respiratoires, urinaires, myalgies et céphalées. Des réactions anaphylactiques ont été décrites.¹⁻³

Coût : 7612€ remboursé ^a en au 1^{er} février 2024.

Remboursements

fumarate de diméthyle (Skilarence® ▼)

Le fumarate de diméthyle (Skilarence®) est de nouveau remboursé en ^b dans le psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte malgré un traitement préalable adéquat comportant au moins la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'un de ces traitements (voir conditions et formulaires).

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

bélantamab mafodotine (Blenrep®)

Le bélantamab mafodotine (Blenrep®), utilisé dans le traitement du myélome multiple, n'est plus disponible.

méthylprednisolone crème (Advantan®)

La méthylprednisolone crème (Advantan®), utilisée dans le traitement de diverses pathologies inflammatoires cutanées, n'est plus disponible. D'autres corticostéroïdes puissants sont disponibles.

monofluorophosphate (Fluocaril Bi-Fluore®)

Le monofluorophosphate (Fluocaril Bi-Fluore®), utilisé en prévention des caries dentaires, n'est plus disponible. D'autres dentifrices au fluor non enregistrés comme médicaments sont disponibles. La spécialité restante enregistrée comme médicament et contenant du fluor à un dosage plus élevé (Elmex Medical Gel®) est un gel dentaire utilisé en cabinet dentaire ou de façon limitée à domicile sur avis spécialisé.

oxycodone + naloxone 5 mg /2,5 mg (Targinact® 5/2,5)

L'association oxycodone + naloxone 5 mg/2,5 mg (Targinact® 5/2,5), utilisée dans les douleurs sévères ou le syndrome des jambes sans repos n'est plus disponible. La naloxone est associée à l'oxycodone pour diminuer la constipation induite par les opioïdes. Des dosages plus élevés sont disponibles, mais la balance bénéfice-risque de telles associations est discutable.

Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

Cette rubrique concerne les interruptions de commercialisation (ou indisponibilités de longue durée) d'une durée prévue de plus d'un an. Ces interruptions sont signalées par ce sigle dans le répertoire: 

Les indisponibilités temporaires (durée prévue de moins d'un an) 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.

bacilles Calmette-Guérin (Oncotice®)

La spécialité à base de bacilles de Calmette-Guérin (Oncotice®), utilisée dans le traitement du carcinome vésical, est en interruption de commercialisation.

pivmécillinam (Selexid®)

Le pivmécillinam (Selexid®), un antibiotique à spectre étroit utilisé dans le traitement de la cystite de l'adulte, est en interruption de commercialisation. Il a été commercialisé en Belgique en 2020 et n'a pas encore reçu de positionnement par la BAPCOC. Dans d'autres pays, il est depuis longtemps proposé comme 1^{er} ou 2^{ème} choix. Selon la BAPCOC 2022, en cas de cystite non compliquée de l'adulte, le premier choix est la nitrofurantoïne. La fosfomycine est une alternative.

Retours sur le marché

ceftriaxone + lidocaïne (Rocephine®)

L'association de **ceftriaxone + lidocaïne (Rocephine®)** qui était retirée du marché depuis avril 2023, est **de retour**, au conditionnement de **1 flacon de 1gr pour injection intramusculaire**. Son retrait était problématique pour le traitement en 1^{ère} ligne des IST à gonocoques.

Selon la BAPCOC, la ceftriaxone 1 gr IM en dose unique est le **1^{er} choix médicamenteux** en cas de

- Orchi-épididymite ou prostatite aiguë avec suspicion d'IST, en association avec la doxycycline (et la lévofloxacine si orchi-épididymite et suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries).
- Urétrite (traitement empirique), en association avec la doxycycline.
- Pelvis Inflammatory Disease (PID), traitement empirique, en association avec la doxycycline et le métronidazole.
- Traitement des partenaires sexuels en cas d'infection à gonocoque

La ceftriaxone est remboursée en ambulatoire en b¹ cas d'urétrite à gonocoque (avec prélèvement positif, ou en cas de forte suspicion et dans l'attente des résultats du prélèvement). Le médecin-conseil doit donner son accord préalablement, mais le remboursement peut être accordé si le médecin garde les preuves que les conditions étaient remplies au moment de la prescription. Dans ce cas, il doit appliquer la mention « tiers-payant applicable » sur la prescription (voir conditions et formulaires).

Coût : 18,67€, remboursé en b¹ au 1^{er} février 2024.

PS. Nous avons mentionné également l'indisponibilité temporaire de la spécialité Ceftriaxone Fresenius Kabi® et la possibilité de l'importer par dérogation en juillet 2023.

Elle est de nouveau disponible sans dérogation. Elle n'est cependant pas un premier choix en 1^{ère} ligne puisqu'elle ne contient pas de lidocaïne et qu'elle n'est disponible qu'en conditionnement de 10 flacons de 1gr.

Indisponibilités critiques

Cette rubrique concerne les médicaments indisponibles, jugés essentiels et pour lesquels il n'y a pas d'alternative disponible selon l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. La liste des indisponibilités peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

olanzapine 405 mg pour inj. IM (Zypadhera®) ▼🔴🔴

L'olanzapine 405 mg pour injection IM (Zypadhera® ) est indisponible temporairement (jusqu'au 15 février selon PharmaStatut). Cette indisponibilité est jugée critique. L'AFMPS émet les recommandations suivantes (informations complètes sur le site PharmaStatut).

- Pour les médecins
 - Réserver ce traitement aux patients ne pouvant passer à une forme orale
 - Privilégier la forme orale autant que possible pendant la période de pénurie
 - Pour les nouveaux patients, privilégier la forme orale ou un autre antipsychotique à libération prolongée.
- Pour les pharmaciens
 - Garder du stock pour une durée maximale d'un mois et ne délivrer le produit aux patients que pour une durée maximale d'un mois
 - Evaluer l'urgence éventuelle de leur commande auprès du grossiste et lui signaler si ce n'est pas urgent.

Sources

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 les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

efgartigimod alfa

1 Vyvgart®_Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Efgartigimod alfa (Vyvgart®) et myasthénie auto-immune généralisée. Symptômes améliorés à court terme, mais très peu de données au-delà de deux cycles. Rev Prescrire 2024 ; 44 (483) : 14-15

3 Efgartigimod alfa (Vyvgart) for Myasthenia Gravis. Med Lett Drugs Ther. 2022 Apr 18;64(1648):62-3

Topiramate et risque tératogène : nouvelles mesures

Les indications du topiramate dans le RCP sont le traitement de certaines formes d'épilepsie ainsi que la prophylaxie de la migraine chez les adultes.

Comme discuté dans les Folia d'avril 2023, il existe une association entre l'utilisation du topiramate pendant la grossesse et les *fentes labiales* avec ou sans fente palatine. Des données cliniques soutiennent que l'utilisation du topiramate pendant la grossesse augmente la probabilité de *faible poids gestationnel*.

Des données récentes¹ suggèrent aussi un risque de **troubles neurodéveloppementaux** en cas d'exposition au topiramate pendant la grossesse. Ces données récentes ont incité le **comité européen de pharmacovigilance (PRAC)** de l'Agence européenne des médicaments (EMA) à mener une **réévaluation complète des risques en cas d'exposition au topiramate pendant la grossesse et à formuler des mesures pour tenter de minimiser ces risques**.²

Principales conclusions

- Le PRAC² a conclu que l'incidence des **troubles neurodéveloppementaux** (troubles du spectre autistique, déficience intellectuelle et trouble du déficit de l'attention/hyperactivité) est **potentiellement 2 à 3 fois supérieure** chez les enfants de mères épileptiques exposées in utero au topiramate par rapport à des enfants de mères épileptiques qui n'y ont pas été exposées. Le PRAC est arrivé à cette conclusion après analyse de 3 études observationnelles dont 2 montrent une augmentation du risque et 1 ne montre pas d'augmentation.
- Le PRAC¹ confirme le **risque d'anomalies congénitales** (notamment fente labio-palatine et hypospadias) et de retard de croissance foetale. Les données montrent un effet dose-dépendant.

Mesures de minimisation des risques

Pour éviter l'exposition in utero au topiramate, les mesures de minimisation des risques suivantes s'appliquent désormais² :

- Pour la prévention des migraines, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui ne prennent pas de contraception efficace.** Cette mesure n'est pas nouvelle mais est encore une fois confirmée.
- Pour le traitement de l'épilepsie, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'y a pas d'alternative.**
- Quelle que soit l'indication, le topiramate ne peut être utilisé chez une femme en âge de procréer que si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies :**
 - effectuer un test de grossesse avant d'initier le traitement ;
 - informer la patiente concernant les risques pour le fœtus et sur la nécessité d'une **contraception efficace** (p.ex. un dispositif intra-utérin ou deux méthodes complémentaires, dont une méthode barrière) pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de celui-ci.
 - en cas de contraception hormonale, vu le risque d'**interaction** (le topiramate est un inducteur enzymatique et accélère la métabolisation des estrogènes et progestagènes), une **seconde méthode contraceptive** type barrière est recommandée [note de la rédaction du CBIP : dans les Folia de novembre 2021, les mesures suivantes sont proposées pour éviter les interactions : (1) en cas de traitement de courte durée (< 2 mois) avec un inducteur enzymatique : poursuivre l'estroprogestatif et utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (préservatif) jusqu'à un mois après l'arrêt de l'inducteur enzymatique; (2) en cas de traitement de longue durée (> 2 mois) par un inducteur enzymatique : si possible, passer à un médicament non inducteur enzymatique ; s'il n'est pas possible de remplacer l'inducteur enzymatique : passer à un DIU au cuivre, un DIU au lévonorgestrel ou à la piqure contraceptive] ;
 - parcourir une fois par an avec la patiente un formulaire concernant les risques pour s'assurer qu'elle demeure bien consciente des risques en cas de grossesse ;

- en cas de désir de grossesse ou si une femme est enceinte ou suspecte qu'elle est enceinte, un spécialiste doit être consulté. Le traitement par topiramate doit être réévalué et les options thérapeutiques alternatives discutées.
- Du **matériel éducationnel** sera mis à disposition des professionnels de la santé et des patients pour les informer sur les risques de l'exposition au topiramate, et sur les mesures qui visent à éviter l'exposition des femmes enceintes au topiramate. Seront disponibles : un guide destiné aux professionnels de santé (avec un formulaire qui peut être utilisé pour parcourir une fois par an les risques), un guide destiné aux patientes et une carte patient [pas encore disponible au 01/01/2024].
- Un **avertissement (pictogramme + texte court)** sera ajouté sur l'emballage des médicaments contenant du topiramate, pour alerter sur les risques durant la grossesse.

Noms des spécialités concernées :

- Topiramate: Topamax®, Topiramate EG® (voir Répertoire)

Sources spécifiques

1 Bjork M.H., Zoega H. et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *Jama Neurology*, mai 2022;79:672-681.

2 EMA. Topiramate-referral. via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>, met onder andere "Assessment report" (18/10/2023). Een DHPC werd rondgestuurd naar de zorgverstrekkers : via <https://genesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik> > zoekterm: topiramaat > download de DHPC voor elke specialiteit via "DHPC"

3 Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

4 Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47

5 Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol.* 2023; 93(3):551-562.

6 Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. *Registre nord-américain des grossesses sous médicaments antiépileptiques. Ann Neurol.* 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Péthidine et piritramide à partir de mars 2024 en milieu hospitalier uniquement

L'**AFMPS**, l'Agence belge des médicaments, a décidé que la **péthidine et le piritramide**, des opioïdes parentéraux, **ne pourront être utilisés qu'en milieu hospitalier à partir de mars 2024**. Ces médicaments ne pourront donc être délivrés par un pharmacien hospitalier que pour une utilisation à l'hôpital (et pour un maximum de 3 jours comme traitement médicamenteux après la sortie d'hôpital). Cette décision s'inscrit dans le cadre d'une politique plus large d'utilisation rationnelle des opioïdes. La péthidine et le piritramide posent également des problèmes de dépendance au sein d'un groupe limité de grands consommateurs. Si le sevrage progressif s'avère difficile, il est recommandé de demander conseil à un médecin spécialisé dans la gestion de la douleur ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances.

Pour plus d'informations : communiqué de l'AFMPS du 04/09/2023.

Pour rappel, voici les trois e-learning développés par le CBIP sur les opioïdes et la douleur chronique :

- Communiquer sur les opioïdes (mars 2023)
- Sevrage progressif des opioïdes (septembre 2022)
- Consommation d'opioïdes et douleur chronique (juillet 2022)

Nom des spécialités concernées :

- Péthidine : Pethisom® (voir Répertoire)
- Piritramide : Dipidolor® (voir Répertoire)

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.