FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER 2025

ACTUALITÉS

Valproate sirop bientôt indisponible : attention aux erreurs de dosage lors du passage à la solution buvable

Le valproate *sirop* (Depakine®) va bientôt disparaître du marché. Le passage au valproate *solution buvable* peut entraîner des erreurs médicamenteuses (concentration plus élevée, autre dispositif doseur). Voici ce à quoi vous devez faire attention.

Le podcast BENZOCARE sur la prescription et le sevrage des benzodiazépines & Z-drugs

Dans le podcast BENZOCARE en deux épisodes, une chercheuse, un médecin généraliste et un patient explorent les problèmes de dépendance aux benzodiazépines et Z-drugs et le processus souvent complexe du sevrage. L'un de nos rédacteurs en chef, Ellen Van Leeuwen, médecin généraliste, a contribué au podcast néerlandophone.

Épidémies de rougeole dans plusieurs pays : vérifiez le statut vaccinal ! (mis à jour le 01/07/2025)

Des épidémies de rougeole se sont à nouveau déclarées dans plusieurs pays, notamment dans des destinations de vacances populaires. Qui doit-on/peut-on vacciner ? Chez qui une vaccination de rattrapage est nécessaire ? Voici un récapitulatif pratique.

LU POUR VOUS

La prescription systématique de bêta-bloquants après un infarctus du myocarde : bientôt de l'histoire ancienne ?

Doit-on encore prescrire ou poursuivre un traitement par bêta-bloquant chez les patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde sans altération de la fraction d'éjection ? Voici les résultats de deux études récentes ?

80+

Opioïdes et antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6 : quels risques pour les patients âgés ?

Vous avez déjà délivré/prescrit du tramadol à une personne âgée en association avec un antidépresseur tel que la sertraline ou l'escitalopram ? Il existe un risque d'interactions entre ces molécules. Cet article détaille le mécanisme de cette interaction ainsi que les risques qui en découlent.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning: Quiz Médication 10

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- voclosporine (Lupkynis®▼)

Nouveautés en oncologie

- méthoxsalène (Methoxsalen Macopharma®)

Nouvelles formes

- lidocaïne sol. inj. IM/SC/péridurale (Lidocaïne Grindeks®)

Retours sur le marché

- urofollitropine (Fostimon®)

Nouvelles indications

- pravastatine + fénofibrate (Pravafenix®)

Remboursements

- tiotropium (Spiriva®)

Arrêts de commercialisation

- gliquidone (Glurenorm®)
- pseudoéphédrine + ibuprofène (Sinuphene®)

PHARMACOVIGILANCE

Métamizole et risque d'agranulocytose : adaptation du RCP

L'agranulocytose, effet indésirable connu du métamizole, peut être fatale. Les autorités sanitaires européennes ont pris de nouvelles mesures visant à renforcer dans le RCP les avertissements concernant cet effet indésirable.

Utilisation prolongée de médicaments du TDAH et risque cardio-vasculaire : nouvelles données

Selon deux études observationnelles, l'utilisation prolongée d'un médicament du TDAH, principalement le méthylphénidate, expose à des évènements cardio-vasculaires. Ces études confirment l'importance de mettre en balance les risques et les avantages d'une utilisation prolongée.

Actualités

Valproate sirop bientôt indisponible : attention aux erreurs de dosage lors du passage à la solution buvable

A partir du 28/04/2025, le valproate *sirop* (**Depakine® sirop 300 mg/5 ml**) ne sera plus commercialisé. Pour les patients nécessitant une forme orale liquide (enfants, mais aussi patients (âgés) ayant des problèmes de déglutition), le valproate reste disponible sous forme de *solution buvable* (**Depakine solution buvable 300 mg/1 ml**).

La concentration de valproate n'étant pas la même dans ces deux formes orales liquides, le passage du *sirop* à la *solution buvable* peut entraîner des erreurs médicamenteuses. Il faut donc être particulièrement vigilant au moment de passer d'une forme à l'autre, et bien informer le patient et son entourage.

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) a déjà communiqué un Flash VIG-news à ce sujet. La firme a également déjà envoyé une DHPC (disponible sur le site web de l'AFMPS basededonneesdesmedicaments.be).

Quelques points d'attention :

- Depakine® *solution buvable* est **5 fois plus concentrée** en substance active que Depakine® *sirop*.
  Il est recommandé de garder la même posologie quotidienne totale (en mg) et le même nombre de prises. Il faudra donc administer un volume plus faible de la *solution buvable* par prise, par rapport au volume de *sirop* auquel on était habitué.
- Les deux formes orales liquides sont délivrées avec un **dispositif doseur différent** (gobelet doseur gradué pour le *sirop*, pipette doseuse graduée pour la *solution buvable*). Seul le dispositif doseur fourni dans le carton d'emballage doit être utilisé. Les anciens gobelets doseurs gradués fournis avec le *sirop* ne doivent pas être utilisés pour doser la *solution buvable*, car cela entraînerait un surdosage.
- Les médecins et les pharmaciens doivent donner aux patients des instructions claires quant à la bonne posologie et au bon mode d'administration et les informer des signes de surdosage (somnolence, hypotonie, difficultés respiratoires). En cas de doute sur la bonne posologie ou en présence de signes de surdosage, le patient doit consulter son médecin ou son pharmacien.

Actualités

Le podcast BENZOCARE sur la prescription et le sevrage des benzodiazépines & Z-drugs

Dans le **podcast BENZOCARE**, une chercheuse, un médecin généraliste et un patient partagent leur expérience vis-à-vis des benzodiazépines et Z-drugs (la prescription, la dépendance, le sevrage progressif). Le podcast se compose de deux épisodes :

- L'épisode 1 aborde les indications des benzodiazépines et Z-drugs, leurs bénéfices et leurs risques.
- L'épisode 2 explore les complexités et les défis du processus de sevrage progressif.

Le podcast BENZOCARE en deux épisodes peut être écouté sur Spotify. Le podcast est disponible en néerlandais et en français. Ellen Van Leeuwen, médecin généraliste et rédactrice en chef au CBIP, a collaboré au podcast néerlandophone. Le podcast a été financé par BELSPO dans le cadre du projet de recherche BENZOCARE.

> Ce projet de recherche est le résultat d'une collaboration entre le groupe de recherche HEDERA de l'Université de Gand et le département de médecine générale de l'Université de Liège. L'équipe BENZOCARE est composée de Melissa Ceuterick (UGent), Béatrice Scholtes (ULiège) et Pauline Van Ngoc (ULiège), Jean-Luc Belche (ULiège) et Piet Bracke (UGent).

Ressources utiles du CBIP sur l'utilisation rationnelle des benzodiazépines et Z-drugs :

- **E-learning** « Sevrage des benzodiazépines »
- **Folia février 2023** : Lancement d'un programme de sevrage progressif des benzodiazépines et apparentés
- **Folia juillet 2023** : Opioïdes ainsi que benzodiazépines et Z-drugs, mais aussi prégabaline et gabapentine : comment bien les utiliser ?
- **Répertoire chapitre 10.1.1.** (benzodiazépines) et **Répertoire 10.1.2.** (Z-drugs) : voir les rubriques **Positionnement** pour des informations sur leur place dans l'insomnie (benzodiazépines et Z-drugs) et les troubles anxieux (benzodiazépines), et la rubrique **Posologie** pour des informations sur le sevrage progressif.

Autres ressources utiles

- https://www.usagepsychotropes.be/, portail apportant des informations actualisées sur les psychotropes, fondées sur des données probantes. Spécialement conçu pour les médecins, pharmaciens et psychologues, ce portail renvoie à des ressources spécifiquement adaptées, telles que des études, des formations en ligne et des outils pratiques.
- Suite au podcast BENZOCARE, l'AFMPS rappelle la prescription rationnelle des benzodiazépines et des médicaments apparentés dans un Flash VIG News (5/2/2025).

Actualités

Épidémies de rougeole dans plusieurs pays : vérifiez le statut vaccinal ! (mis à jour le 01/07/2025)

Plusieurs pays sont touchés par des épidémies de rougeole, notamment des destinations de vacances populaires comme l'Italie, l'Autriche et la Suisse. Nous vous renvoyons à Wanda.be > *Rougeole : pays avec une épidémie* (dernière mise à jour : 30/06/2025).

La rougeole est très contagieuse. Il est nécessaire de **couvrir plus de 95% de la population avec les 2 doses du vaccin RRO** pour pouvoir assurer une immunité de groupe.

Les autorités sanitaires appellent à vérifier le statut vaccinal contre la rougeole avant le départ. **Nous rappelons les recommandations relatives à la vaccination contre la rougeole.**

Dans le cadre d'un voyage :

- Pour les **pays où il y a des épidémies de rougeole**, les recommandations décrites sur Wanda.be > Rougeole : pays avec une épidémie s'appliquent :
  - vérifier le statut vaccinal ; en prêtant une **attention particulière aux adultes qui n'ont pas été complètement vaccinés (voir plus loin)** ;
  - enfants entre 6 et 12 mois: une vaccination « précoce » est recommandée. Note : cette dose « précoce » ne confère pas encore une protection suffisante, et une vaccination complète doit donc encore être effectuée à partir de l'âge de 12 mois.
  - enfants dès l'âge de 12 mois: il est recommandé d'administrer la deuxième dose avant le départ en voyage, même si c'est plus tôt que prévu dans le calendrier vaccinal de base. Cette deuxième dose précoce compte comme une deuxième vaccination si elle est administrée au moins un mois après la première dose.

Vaccination de base des enfants :

- 1ère dose à l'âge de 12 mois.
- 2ème dose à l'âge de 9 à 10 ans (4ème année, Flandre) ou de 7 à 9 ans (2ème année, Fédération Wallonie-Bruxelles).

Voir aussi Répertoire > tableau 12a.

Vaccination de rattrapage chez les jeunes de moins de 18 ans qui n'ont pas eu la vaccination de base :

- 2 doses à un intervalle d'au moins 4 semaines [Avis CSS 9111 – Vaccination de rattrapage].

Adultes qui n'ont pas été complètement vaccinés et qui n'ont pas eu la rougeole :

- Chez les **adultes nés après 1970** qui n'ont jamais eu la rougeole et qui n'ont pas été complètement vaccinés contre la rougeole : 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle [Avis CSS 9111 - Vaccination de rattrapage]. Lorsqu'une dose a déjà été administrée dans le passé, une seule dose supplémentaire suffit.
- La rougeole étant endémique en Belgique **avant 1970, les personnes nées avant cette date** sont considérées comme immunisées.

Prophylaxie post-exposition :

Chez les personnes qui n'ont pas été (complètement) vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle. Pour les recommandations en Wallonie-Bruxelles, voir la fiche informative MATRA rougeole; pour les recommandations en Flandre, *voir Overzicht infectieziekten* > *Mazelen* > *Richtlijn mazelen*.

Note

- **M.M.R. VaxPro®** est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base (voir Répertoire > Tableau 12a.) et dans certains groupes cibles d'adultes (voir Répertoire > Tableau 12b).
- La vaccination contre la rougeole se fait toujours avec un **vaccin combiné** contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ou contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Ce vaccin contient des virus vivants atténués. La vaccination contre la rougeole est donc **contre-indiquée en cas de grossesse et chez les patients atteints d'immunodéficience ou sous immunosuppression** (notamment hypo- ou agammaglobulinémie, leucémie ou lymphome; traitement par des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes à doses élevées (≥ 10 mg par jour de prednisone ou équivalent) pendant ≥ 14 jours, des antitumoraux ou radiothérapie étendue; infection VIH non contrôlée): il existe un risque de réplication du virus vaccinal, avec risque d'infection invasive.
- Après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, il faut attendre plusieurs semaines à plusieurs mois avant d'administrer un vaccin

vivant atténué. L'intervalle à respecter dépendra de la demi-vie du médicament et de la durée de l'effet immunosuppresseur : voir l'Avis 9158 du CSS pour plus de détails.

Ressources utiles

- Répertoire, chapitre 12.1.1.2. Vaccin contre la rougeole
- Bruxelles et la Fédération Wallonie-Bruxelles :
  - Vivalis.brussels: https://www.vivalis.brussels/fr/rougeole-professionnels
  - Vaccination-info.be: https://www.vaccination-info.be/maladie/rougeole/ et https://www.vaccination-info.be/rougeole-deux-doses/
  - Lettre aux vaccinateurs du 11/4/2024
- Vlaanderen > Departement Zorg :
  - https://www.departementzorg.be/nl/infectieziekte/mazelen
  - Brief aan de huisartsen (20/1/2025)

Noms des spécialités concernées :

- Vaccin rougeole-rubéole-oreillons : M.M.R. VaxPro®, Priorix® (voir Répertoire)
- Vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicelle : ProQuad® (voir Répertoire)

Lu pour vous

La prescription systématique de bêta-bloquants après un infarctus du myocarde : bientôt de l'histoire ancienne ?

Message clé

- Chez les patients avec un infarctus du myocarde à*fraction d'éjection réduite (FEr)*, il est clairement prouvé que la prescription de bêta-bloquant au long cours est bénéfique.
- **Deux études randomisées** (RCT), REDUCE-AMI et ABYSS, se sont récemment intéressées à la pertinence d'un traitement au long cours par bêta-bloquant chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde *à fraction d'éjection préservée (FEp)* ou *modérément réduite (FEmr)*.
- Ces deux études ont révélé des résultats **discordants** :
  - L'étude **REDUCE-AMI** n'a **pas** montré **de différence** statistiquement significative entre les deux groupes de l'étude (prescription de bêta-bloquant vs pas de bêta-bloquant) en termes de décès et de récidives d'infarctus du myocarde.
  - L'étude **ABYSS** était une étude de non-infériorité comparant l'interruption et la poursuite d'un traitement par bêta-bloquant après un infarctus du myocarde. L'étude n'a pas pu établir la non-infériorité de l'interruption du traitement par rapport à la poursuite de celui-ci. En effet, l'**arrêt** du bêta-bloquant était **associé à plus d'évènements indésirables** (principalement des hospitalisations pour cause cardiovasculaire).
- Il est encore **trop tôt pour se prononcer définitivement** sur la pertinence d'un traitement par bêta-bloquant chez tous les patients avec une fraction d'éjection préservée ou modérément réduite à la suite d'un infarctus du myocarde. Au vu des résultats de ces deux études, il est toutefois **probable** que **certains sous-groupes spécifiques de patients pourraient se passer d'un tel traitement**.

En quoi ces études sont-elles importantes ?

- La majorité des études montrant un bénéfice des bêta-bloquants après un infarctus du myocarde datent des années 1980. A cette époque, les dysfonctions ventriculaires systoliques post-infarctus étaient particulièrement fréquentes, faute de disponibilité des techniques diagnostiques et thérapeutiques actuelles (par ex. dosage de troponine, traitement par angioplastie percutanée…).
- En limitant la sévérité de l'infarctus du myocarde, ces révolutions dans la prise en charge ont permis l'apparition de**nouvelles entités cliniques** : les infarctus à fonction systolique préservée (FE ≥ 50%) ou modérément réduite (FE < 50% et > 40%).
- Les bêta-bloquants peuvent être à l'origine d'effets indésirables impactant la qualité de vie des patients (par ex. fatigue, diminution de la capacité à l'effort…). Il est donc **cliniquement pertinent** de réévaluer l'intérêt d'un traitement au long cours par bêta-bloquant chez ces sous-groupes spécifiques de patients.

Protocoles des études

- **REDUCE-AMI** :
  - Etude RCT multi-centrique de supériorité avec protocole ouvert et analyse en intention de traiter.
  - Participants : Patients avec infarctus du myocarde datant de **≤ 7 jours**, documenté par coronarographie et **FE ≥ 50 %.**
  - Randomisation en 2 groupes : Prescription de bêta-bloquant vs Pas de bêta-bloquant.
  - Bêta-bloquants utilisés : métoprolol, bisoprolol.
  - Critère d'évaluation primaire : critère composite incluant décès de toute cause et récidive d'infarctus du myocarde.
- **ABYSS** :
  - Etude RCT multicentrique de non-infériorité avec protocole ouvert et analyse en intention de traiter.
  - Participants : Patients avec antécédent d'infarctus du myocarde datant de **≥ 6 mois** et **FE ≥ 40%**.
  - Randomisation en 2 groupes : Interruption du bêta-bloquant initié lors de l'infarctus du myocarde vs poursuite de celui-ci.
  - Bêta-bloquants utilisés : bisoprolol, acébutolol, aténolol, nébivolol, métoprolol, carvédilol, autres bêta-bloquants (< 1%).
  - Critère d'évaluation primaire : critère composite incluant décès, récidive non fatale d'infarctus du myocarde, AVC non fatal, hospitalisation pour cause cardiovasculaire.

Résultats en bref

- **REDUCE-AMI** :
  - 5 020 patients : âge moyen de 65 ans, 77,5% d'hommes, 14% de diabétiques, 20,4% de tabagiques, 46,2% d'hypertendus, infarctus type STEMI dans 35,2% des cas.
  - Durée médiane de follow-up : 3,5 ans.
  - **Pas de différence** statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de décès ou de récidives d'infarctus du myocarde (HR 0,96, IC95% 0,79 à 1,16, p=0,64).
- **ABYSS :**

- 3 698 patients : âge moyen de 63,5 ans, 82,8% d'hommes, 20,2% de diabétiques, 19,7% de tabagiques, 43,1% d'hypertendus, infarctus type STEMI dans 63% des cas.
- Durée médiane de follow-up : 3 ans.
- Dans cette étude de non-infériorité, l'**interruption** du bêta-bloquant n'était **pas non inférieure** à la poursuite du bêta-bloquant pour le critère de jugement primaire. En effet, l'arrêt du bêta-bloquant était associé à **plus d'évènements** du critère composite (majoritairement des hospitalisations pour cause cardiovasculaire).

L'objectif d'une étude de non-infériorité est de démontrer que le traitement étudié ne donne pas de résultats inférieurs à celui auquel il est comparé (le comparateur). En déterminant préalablement une marge de non-infériorité, on détermine la différence maximale que l'on accepte pour pouvoir encore conclure que le traitement étudié n'est pas inférieur à son comparateur.
Concernant le critère de jugement primaire de l'étude ABYSS, la non-infériorité de l'interruption du bêta-bloquant se définissait par une borne supérieure d'IC95% < 3% pour la différence absolue de risque entre les 2 groupes. Cela signifie que l'on accepte, avec le traitement étudié (interruption du bêta-bloquant), par rapport à son comparateur (poursuite du bêta-bloquant), jusqu'à 3% d'évènements du critère de jugement primaire supplémentaires pour considérer qu'il n'est pas inférieur. Au-delà de cette limite, la non-infériorité est exclue et on conclut que l'intervention évaluée n'est pas « non-inférieure ».
Dans l'étude ABYSS, le nombre de patients ayant présenté un évènement du critère de jugement primaire était de 432 (23,8%) pour le groupe « interruption » vs 384 (21,1%) pour le groupe « poursuite » du bêta-bloquant ; soit une différence absolue de risque de 2,8% avec un IC95% < 0,1 à 5,5%. La borne supérieure de l'IC95% étant > 3% (5,5%), la non-infériorité de l'interruption du bêta-bloquant n'a pas pu être établie.

Limites des études

- Les deux études ont utilisé un **protocole ouvert**. L'absence d'insu est pourtant connue pour être une source de biais pouvant influencer les résultats, tant dans leur fiabilité (diminuée) que dans leur ampleur (exagérée). On peut cependant espérer que l'utilisation de critères d'évaluation primaires objectifs et le caractère multi-centrique de ces études ont permis de compenser ce défaut méthodologique.
- Dans l'étude REDUCE-AMI, le taux de **cross-over** était de 18,1% dans le groupe « bêta-bloquant » (18,1 % des patients de ce groupe ont arrêté leur bêta-bloquant) et 14,3% dans le groupe « pas de bêta-bloquant » (14,3 % des patients de ce groupe ont débuté un traitement par bêta-bloquant). Dans l'étude ABYSS, le taux de cross-over était de 8,6% dans le groupe « interruption » et 2,8% dans le groupe « poursuite ». Il n'est pas exclu que ces phénomènes de cross-over aient influencé les résultats d'une quelconque manière.
- Dans l'étude REDUCE-AMI, l'incidence annuelle du critère de jugement principal dans le groupe sans bêta-bloquant (2,5%) a été bien inférieure à ce qui avait été anticipé par les chercheurs (7,2%) lors du calcul de la taille de l'échantillon de l'étude. Si cette différence observée peut être le témoin d'une population particulièrement à faible risque d'évènements indésirables, on doit malheureusement aussi s'attendre à une diminution de la capacité de l'étude à détecter une supériorité des bêta-bloquants. Cette perte de **puissance de l'étude** pourrait contribuer à l'absence de différence significative entre les deux groupes.
- Les patients inclus dans l'étude ABYSS étaient **plus sévèrement atteints** que dans l'étude REDUCE-AMI. On retrouvait un plus grand nombre de patients diabétiques (20,2% vs 14%), plus d'infarctus de type STEMI (63% vs 35,2%), plus d'atteintes coronaires multi-tronculaires (52,3% vs 43,6%) et 23,4% des patients présentaient une FE entre 40 et 50% (population exclue de l'étude REDUCE-AMI).
  Ces différences dans les populations étudiées pourraient participer à la discordance de résultats entre les deux études.
- Contrairement à l'étude REDUCE-AMI, le critère d'évaluation primaire composite de l'étude ABYSS reprenait les hospitalisations pour cause cardiovasculaire, **critère dont la sévérité clinique est clairement inférieure** à celle d'autres critères d'évaluation forts tels que les décès et récidives d'infarctus du myocarde.
  - C'est d'ailleurs la surreprésentation de ce critère au sein du critère composite qui explique vraisemblablement l'absence de non-infériorité de l'interruption du bêta-bloquant.

Différences absolues de risque (avec IC95%) entre les 2 groupes :
- Critère de jugement primaire : 2,8 % (<0,1 à 5,5%)
- Décès : 0,1 % (-1,2 à 1,4%)
- Récidive d'infarctus du myocarde : 0,1 % (-0,9 à 1,1%)
- Hospitalisation pour cause cardiovasculaire : 2,3% (-0,1 à 4,8%)

  - Ces hospitalisations étaient majoritairement causées par des motifs coronaires (par ex. angiographie, angioplastie, angor).

  - Par ailleurs, l'étude ne mentionne pas les modalités du protocole d'arrêt des bêta-bloquants dans le groupe « interruption ». Il n'est donc pas exclu que certaines hospitalisations (par ex. les hospitalisation pour angor) soient dûes à un effet-rebond suite à un arrêt trop brutal du bêta-bloquant.

Commentaire du CBIP

- Si la prescription de bêta-bloquant pour les patients avec un infarctus du myocarde à*FE réduite* ne fait aucun doute dans les recommandations actuelles du NICE et de l'ESC, l'utilisation de bêta-bloquants au long cours chez les patients à *FE préservée* ou *modérément réduite* est moins établie.
- La discordance de résultats entre les deux études discutées dans ce Folia pourrait être expliquée par des raisons méthodologiques (protocoles ouverts, phénomènes de cross-over, caractéristiques des patients inclus, choix des composantes du critère composite d'évaluation primaire). On mentionnera également que les dosages des bêta-bloquants utilisés dans les deux études étaient inférieurs à ceux utilisés dans les études plus anciennes. Ces dosages correspondent toutefois aux pratiques actuelles.
- S'il est encore prématuré de tirer toute conclusion à ce stade, il est pertinent de remettre en question la place des bêta-bloquants dans le traitement post-infarctus. On peut supposer que certains profils de patients bien spécifiques (par ex. FE ≥ 50%, atteinte coronaire peu sévère…) pourraient se passer d'un tel traitement au long cours. Dès lors, on peut imaginer qu'à l'avenir, les bêta-bloquants ne feront plus systématiquement partie du traitement de base des patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde. Pour des lectures supplémentaires sur le sujet, voir aussi les éditoriaux et commentaires relatifs à ces deux études (repris dans les sources de ce Folia).
- Des études RCT supplémentaires restent nécessaires pour évaluer cette hypothèse. Certaines d'entre elles sont en cours et leurs résultats devraient être publiés d'ici peu.

Sources

- Etude REDUCE-AMI : Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1372-1381. doi:10.1056/NEJMoa2401479
- Etude ABYSS : Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction.*N Engl J Med.* 2024;391(14):1277-1286. doi:10.1056/NEJMoa2404204
- Recommandations du NICE : Acute coronary syndromes. NICE Guideline (2020).
- Recommandations de l'ESC : Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [published correction appears in Eur Heart J. 2024 Apr 1;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870]. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
- Editoriaux et discussions des études :
  - Steg PG. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention - On Injured Reserve. N Engl J Med. 2024;390(15):1434-1436. doi:10.1056/NEJMe2402731
  - Jernberg T. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention - Approaching Retirement?. N Engl J Med. 2024;391(14):1356-1357. doi:10.1056/NEJMe2409646
  - Fleischmann K. Beta-Blockers After Myocardial Infarction. NEJM Journal Watch
  - Brett A. Indefinite Beta-Blocker Therapy After Myocardial Infarction? NEJM Journal Watch

80+

Opioïdes et antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6 : quels risques pour les patients âgés ?

Message clé

Il existe peu de données sur les conséquences cliniques de l'interaction pharmacocinétique entre les **opioïdes métabolisés par le CYP2D6** (codéine, oxycodone, tramadol) et les **antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6** (citalopram, escitalopram, sertraline, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, duloxétine, bupropione, venlafaxine, moclobémide). Pourtant, une étude de cohorte menée chez des personnes âgées en maison de repos montre que l'association d'antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6 (fluoxétine, paroxétine, duloxétine, doxépine et bupropione) avec des opioïdes métabolisés par le CYP2D6 **complique le contrôle de la douleur et augmente le risque d'événements indésirables chez ces patients**.[1]

Avant de détailler cette étude, nous aimerions rappeler brièvement le mécanisme de cette interaction.

Mécanisme de l'interaction

Certains opioïdes sont des prodrogues qui nécessitent d'être métabolisées par le CYP2D6 pour exercer leur action analgésique (c'est le cas de la codéine). D'autres opioïdes, comme le tramadol et l'oxycodone, ont déjà une action analgésique limitée mais nécessitent la métabolisation par le CYP2D6 pour fournir une analgésie efficace sur le plan clinique via la production de métabolites plus ou moins actifs.
Les médicaments inhibiteurs du CYP2D6 (tels que certains antidépresseurs) empêchent la métabolisation de certains opioïdes en leur métabolite actif, avec comme conséquence possible une analgésie insuffisante.

> *Exemple du tramadol et de la paroxétine* : un inhibiteur du CYP2D6, comme la paroxétine, limite l'activité de cette isoenzyme, essentielle au métabolisme du tramadol. Cette inhibition réduit la conversion du tramadol en son métabolite actif, le (+)-O-desméthyltramadol, qui est principalement responsable de son effet analgésique. En conséquence, l'efficacité antalgique du tramadol peut être significativement diminuée.
>
> Il existe des variantes génétiques pour le CYP2D6 et l'on parle de métaboliseurs pauvres, rapides et ultra-rapides. Ces différences peuvent influencer l'efficacité et le risque d'effets indésirables (voir Folia d'octobre 2013).

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Aux Etats-Unis, plus de 90% des résidents de maisons de repos traités par des opioïdes reçoivent des opioïdes métabolisés par le CYP2D6 pour traiter leurs douleurs (p.ex. codéine, tramadol et oxycodone).
- Plus d'un tiers des résidents des maisons de soins de longue durée souffrant de douleurs chroniques ont reçu des opioïdes sur ordonnance en association avec des antidépresseurs entre 2011 et 2015 aux Etats-Unis.
- En Belgique, la consommation d'opioïdes a énormément augmenté au cours de ces dix dernières années. Environ 10% de la population consomme au moins un des médicaments suivants, pour diverses raisons : tramadol, tilidine, oxycodone, patchs de fentanyl ou piritramide. La Belgique suit en cela une tendance mondiale.[2]
- Peu d'études ont déjà exploré le côté pharmacocinétique de cette interaction entre les opioïdes métabolisés par le CYP2D6 et les antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6 chez les patients âgés. Les études précédentes étaient limitées à une population jeune ou à des contextes spécifiques en se limitant souvent à une seule classe d'antidépresseur.
- Peu d'études se sont intéressées à l'effet clinique de cette interaction sur les patients.

Protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective basée sur le concept de « target trial emulation ». Une « target trial emulation » simule un essai contrôlé randomisé (RCT) hypothétique en utilisant des données observationnelles, mais sans randomisation.[3, 4, 5]

- Cette étude inclut des résidents de maison de repos âgés de 65 ans ou plus aux Etats-Unis :
  - ayant reçu un diagnostic de douleur chronique ;
  - traités depuis au minimum 30 jours par des opioïdes métabolisés par le CYP2D6 (codéine, hydrocodone, oxycodone, tramadol) ;
  - utilisant un antidépresseur ;
  - n'ayant pas séjourné à l'hôpital ou dans un centre de revalidation ;
  - avec au moins une évaluation MDS (« Minimum Data Set », outil d'évaluation qui mesure l'état de santé des résidents de maisons de repos).

- Les traitements comprenaient l'instauration d'un antidépresseur inhibiteur du CYP2D6 (fluoxétine, paroxétine, duloxétine, doxépine, bupropione) ou d'un antidépresseur « neutre » vis-à-vis du CYP2D6 (groupe « contrôle »). Selon notre méthodologie, les inhibiteurs « neutres » correspondent à des inhibiteurs « non puissants ».
- Les critères d'évaluation sont divisés en deux catégories :
  - les critères cliniques comprenaient l'aggravation de la douleur (sur base d'une échelle numérique avec quatre catégories d'intensité de la douleur), du fonctionnement physique et de la dépression ;
  - les évènements indésirables : hospitalisation et visite aux urgences liées à la douleur, troubles liés à l'utilisation (*opiod use disorder* (OUD)) (abus, dépendance, intoxication) ou surdosage.

Résultats en bref

Critères cliniques

- Parmi les 29 435 patients identifiés, l'utilisation d'opioïdes métabolisés par le CYP2D6 en même temps que des antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6 a été associée à un risque légèrement plus élevé d'aggravation de la douleur (adjusted rate ratio 1,13 IC à 95% de 1,09 à 1,17) par rapport à l'utilisation des antidépresseurs « neutres ».
- Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne le fonctionnement physique et la dépression.

Evénements indésirables liés aux opioïdes

- L'utilisation des opioïdes métabolisés par le CYP2D6 avec des antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6 a été associée à une incidence plus élevée pour différents critères d'évaluation par rapport à l'utilisation d'antidépresseurs "neutres":
  - Hospitalisations liées à la douleur : *adjusted incidence rate ratio (aIRR)* 1,37 (IC à 95% de 1,19 à 1,59) ;
  - Visites aux urgences liées à la douleur : *adjusted incidence rate ratio* 1,49 (IC à 95% de 1,24 à 1,80) ;
  - Troubles liés à l'utilisation des opioïdes (abus, dépendance, intoxication) : *adjusted incidence rate ratio* 1,93 (IC à 95% de 1,37 à 2,73).
- Aucune différence significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne le risque de surdose aux opioïdes.

Limites de l'étude

- Les données reflètent les médicaments prescrits mais pas ceux effectivement consommés et les dosages ne sont pas connus ;
- L'étude a corrigé de nombreux facteurs de confusion tels que les caractéristiques démographiques, la comorbidité, la co-médication et la durée d'utilisation des opioïdes, mais les facteurs de confusion résiduels ne peuvent pas être complètement exclus ;
- Aucune information génétique sur la capacité des participants à métaboliser les opioïdes et les antidépresseurs n'est disponible ;
- Les mesures des critères d'évaluation reposent uniquement sur des auto-évaluations des patients (risque de biais de déclaration) ;
- L'analyse n'a pas pu inclure un contrôle négatif (comme l'utilisation de morphine, un opioïde non métabolisé par le CYP2D6) en raison de la faible fréquence de co-prescription avec les antidépresseurs ;
- L'étude se limite à des patients résidents de maison de repos, ce qui limite la généralisation de l'étude.

Commentaire du CBIP

Selon notre méthodologie, les inhibiteurs du CYP2D6 considérés comme « neutres » dans cette étude correspondent à des inhibiteurs « non puissants » dans le Répertoire. Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être extrapolés à tous les inhibiteurs. Cependant, notre conclusion a été écrite et est valable pour tous les inhibiteurs du CYP2D6.

L'association d'un opioïde métabolisé par le CYP2D6 et d'un antidépresseur inhibiteur du CYP2D6 est associée à une aggravation de la douleur et à une augmentation des événements indésirables liés aux opioïdes chez les patients âgés en maison de repos.
Lorsque l'utilisation concomitante de ces deux classes de médicaments est cliniquement nécessaire, le choix d'antidépresseurs qui n'agissent pas sur le CYP2D6, plutôt que d'antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6, peut permettre d'obtenir des résultats cliniques et un profil d'effets indésirables supérieurs ou égaux.
Cette interaction est également une occasion de réévaluer la nécessité des deux traitements chez la personne âgée : *Les deux traitements (antidépresseurs et opioïdes) sont-ils réellement nécessaires chez ce patient âgé, compte tenu des risques liés à cette combinaison ? L'antidépresseur est-il toujours indiqué, ou le traitement a-t-il été prolongé sans réévaluation de sa nécessité ? Les opioïdes sont-ils la meilleure option pour gérer la douleur dans ce cas précis ? D'autres alternatives ont-elles été envisagées, telles que l'utilisation optimale du paracétamol ou des approches non médicamenteuses ?*

Nous vous invitons à consulter nos différents e-learning et notre boite à outils qui abordent ces différentes questions.

Noms de spécialités :

- Bupropione : Bupropion(e), Wellbutrin® (voir Répertoire).
- Citalopram : Citalopram(e), Cipramil® (voir Répertoire).
- Codéine + ibuprofène : Brufen Codeine® (voir Répertoire).
- Codéine + paracétamol : Algocod®, Dafalgan Codeine®, Paracetamol Codeine Teva® (voir Répertoire).
- Codéine + paracétamol + caféine : Nevrine Codeine® (voir Répertoire).
- Duloxétine : Cymbalta®, Duloxetine(e) (voir Répertoire).
- Escitalopram : Escidivule®, Escitalopram(e), Sipralexa® (voir Répertoire).
- Fluoxétine : Fluoxetin(e), Prozac® (voir Répertoire).
- Fluvoxamine : Floxyfral®, Fluvoxamine EG® (voir Répertoire).
- Moclobémide : Moclobemide Sandoz® (voir Répertoire).
- Oxycodone : OxyNorm®, Oxycodon(e) (voir Répertoire).
- Oxycodone + naloxone : Targinact® (voir Répertoire).
- Paroxétine : Paroxetin(e), Seroxat® (voir Répertoire).
- Sertraline : Serlain®, Sertralin(e) (voir Répertoire).
- Tramadol : Contramal®, Tradonal®, Tramadol(e), Tramium® (voir Répertoire).
- Tramadol + dexkétoprofène : Skudexa® (voir Répertoire).
- Tramadol + paracétamol : Algotra®, Tramadol/Paracétamol(e), Zaldiar® (voir Répertoire).

Sources

1 Wei Yu-Jung J et al. Clinical and adverse outcomes associated with concomitant use of CYP2D6-metabolized opioids with antidepressants in older nursing home residents: a target trial emulation study. Annals of Internal Medicine 2024 ;177(8): 1058-1068 (doi : 10.7326/M23-3109).

2 INAMI, Flash VIG-news : abus des antalgiques opioïdes – pour un usage rationnel des opioïdes, consulté le 18/12/2024.

3 BMJ, Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies, consulté le 27/01/2025.

4 JAMA, Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data, consulté le 27/01/2025.

5 NEJM, "Target Trial Emulation" for Observational Studies — Potential and Pitfalls, consulté le 27/01/2025.

Auditorium

Nouvel e-learning: Quiz Médication 10

Relevez le défi ! Grace à des questions concrètes sur des médicaments courants et des pathologies fréquentes, cedixième Quiz Médication vous met au cœur de situations issues de la pratique. Découvrez des cas cliniques réalistes et testez vos connaissances.

Reconnaitrez-vous un effet indésirable ou un risque d'interaction cliniquement pertinent ? Connaissez-vous les recommandations d'administration, de posologie ou de suivi ? Ou encore, saurez-vous transmettre les conseils adaptés au patient ? Autant de défis à relever à travers une dizaine de cas pratiques inspirés du quotidien.

Lancez-vous et renforcez vos compétences en matière de médication et de prescription sûre ! Besoin d'un coup de pouce ? Consultez le Répertoire en cliquant sur les liens correspondants.

Les études de cas sont vues sous l'angle du médecin ou du pharmacien. Un outil interactif et enrichissant pour tous les professionnels de santé !

Durée totale : 30 minutes
Une **accréditation** est prévue pour les médecins, les pharmaciens et les pharmaciens hospitaliers.
Une fois inscrit·e, vous avez accès **gratuitement** à toutes nos formations en ligne

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments février 2025

Nouveautés en médecine spécialisée
- voclosporine (Lupkynis®▼) : glomérulonéphrite lupique

Nouveautés en oncologie
- méthoxsalène (Methoxsalen Macopharma®) : lymphome cutané T (palliatif)

Nouvelles formes
- lidocaïne sol. inj. IM/SC/péridurale (Lidocaïne Grindeks®)

Retours sur le marché
- urofollitropine (Fostimon®)

Nouvelles indications
- pravastatine + fénofibrate (Pravafenix®)

Remboursements
- tiotropium (Spiriva®)

Arrêts de commercialisation
- gliquidone (Glurenorm®)
- pseudoéphédrine + ibuprofène (Sinuphene®)

▼: 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/1,73m^2).
contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m^2), 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 31 janvier. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de mars 2025.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 21 février 2025.

Nouveautés en médecine spécialisée

voclosporine (Lupkynis®▼)

La **voclosporine** (Lupkynis®, chapitre 12.3.2.7.9, administration orale, délivrance hospitalière) est un inhibiteur de la calcineurine qui a pour indication en association au mycophénolate mofétil le traitement de la **glomérulonéphrite lupique** active de classe III, IV ou V (synthèse du RCP).
En addition à un traitement standard, elle est plus efficace qu'un traitement standard pour obtenir à 52 semaines une réponse rénale complète. La voclosporine n'a pas été comparée aux autres inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus en usage off label ou ciclosporine, nettement moins coûteux) ou à d'autres traitements immunosuppresseurs.[2]
Les effets indésirables les plus fréquents (>10%) sont : infections, dégradation de la fonction rénale, hypertension.
La voclosporine ne peut pas être administrée avec des inhibiteurs du CYP3A4 : (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). [1,3]

Coût : Coût : 619€ pour un mois de traitement, remboursé en (voir conditions et formulaire).

Nouveautés en oncologie

méthoxsalène (Methoxsalen Macopharma®)

Le méthoxsalène (Methoxsalen Macopharma®, chapitre 13.3.3, utilisation extracorporelle, usage hospitalier) a pour indication le traitement palliatif du lymphome cutané T de l'adulte (synthèse du RCP).[1]

Coût : 4919€, remboursé en (voir conditions et formulaire).

Nouvelles formes

lidocaïne sol. inj. IM/SC/péridurale (Lidocaïne Grindeks®)

La **lidocaïne** existe maintenant aussi pour **administration intramusculaire** (Lidocaïne Grindeks®, chapitre 18.2, administration IM/SC/péridurale) pour induire une **anesthésie locorégionale** chez l'adulte (synthèse du RCP).[1]

Coût : 27,02€ pour 10 ampoules, non remboursé au 1er février 2025

Retours sur le marché

urofollitropine (Fostimon®)

L'**urofollitropine** (Fostimon®, chapitre 6.5.2, administration SC/IM) est de nouveau de retour sur le marché, au dosage de 75 UI uniquement. Elle a pour indication la **stimulation ovarienne** dans le cadre de certains troubles de la fertilité ou de la procréation médicalement assistée (synthèse du RCP).
Elle expose à des réactions au site d'injection, des céphalées, de la constipation et à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.[1]
Coût : 27,66€ pour un flacon de 75 UI, non remboursé (situation au 1er février 2025)

Nouvelles indications

pravastatine + fénofibrate (Pravafenix®)

L'association de **pravastatine et fénofibrate** (Pravafenix® , chapitre 1.12.9, administration orale), a reçu une **extension d'indication** pour inclure le traitement de l'hyperlipidémie mixte à haut risque cardiovasculaire **chez les personnes bien contrôlées sous une statine à dose modérée autre que la pravastatine**.
Auparavant, seules les personnes bien équilibrées sous pravastatine 40 mg en monothérapie pouvaient passer à l'association.
Cette extension d'indication est basée sur des données observationnelles de sécurité concluant que le profil de tolérance était similaire à celui d'une statine seule.
Il n'y a à l'heure actuelle **aucune preuve d'efficacité du fénofibrate en prévention cardiovasculaire**, ni de cette association par rapport à une statine seule (voir chapitre 1.12.2 et Folia janvier 2019).
Coût : 40,99€ pour 3 mois de traitement, non remboursé pour les patients qui utilisaient une autre statine. Pravafenix® n'est remboursé en que chez les patients qui passent de la pravastatine 40 mg à l'association (voir conditions et formulaire, situation au 1er février 2025).

Remboursements

tiotropium (Spiriva®)

La spécialité **Spiriva®** (chapitre 4.1.2.2, solution et poudre pour inhalation) contenant du tiotropium, un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA), n'est **plus remboursée** à partir du 1er février 2025.
Elle est utilisée principalement dans le traitement d'entretien de la BPCO. Dans cette indication, il n'y a plus de LAMA en solution pour inhalation remboursé en b. Le tiotropium sous forme de poudre à inhaler est encore remboursé en b pour la spécialité Tiotraxa® . Du matériel RMA est à disposition des professionnels de santé concernant le dosage et la technique d'utilisation de Tiotraxa®. D'autres LAMA avec l'indication BPCO sont encore remboursés en b (voir chapitre 4.1.2.2, situation au 1er février 2025).
La spécialité Spiriva® en solution pour inhalation est aussi utilisée en traitement add-on dans l'asthme modéré à sévère. Ni la spécialité Tiotraxa® (tiotropium en poudre à inhaler), ni aucun autre LAMA en monothérapie n'a l'indication asthme. Par conséquent, plus aucun LAMA en monothérapie n'est remboursé dans l'indication asthme.
Pour le positionnement de ces différentes associations, voir chapitre 4.1. Asthme et BPCO>Positionnement.

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.

gliquidone (Glurenorm®)

La **gliquidone** (Glurenorm®), un sulfamidé hypoglycémiant à courte durée d'action utilisé pour le traitement du diabète de type 2, n'est **plus commercialisée**. Les sulfamidés hypoglycémiants sont une option thérapeutique lorsque la metformine n'est pas assez efficace ou est contre-indiquée.
Des sulfamidés hypoglycémiants (à longue durée d'action) sont disponibles comme alternatives, voir 5.1.3. Sulfamidés hypoglycémiants. Il est conseillé de **contrôler la glycémie après un changement de traitement** pour limiter le risque d'hypoglycémie.

pseudoéphédrine + ibuprofène (Sinuphene®)

L'association de **pseudoéphédrine + ibuprofène** (Sinuphene®), utilisée pour le traitement de la rhinosinusite, n'est **plus commercialisée**. Elle était utilisée en dépit d'une **balance bénéfice-risque défavorable** (voir Folia mars 2024). Depuis novembre 2024, les spécialités à base de (pseudo)éphédrine sont soumises à prescription (voir Folia octobre 2024).

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

lidocaïne sol. inj. IM/SC/péridurale

1. Lidocaïne Grindeks® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 janvier 2025

pravastatine + fenofibrate

1. Pravafenix®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 janvier 2025
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pravafenix-h-c-001243-ii-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf

urofollitropine

1. Fostimon®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 janvier 2025

méthoxsalène

1. Methoxsalen Macopharma® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 janvier 2025

voclosporine

1. Lupkynis®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 janvier 2025
2. Med Lett Drugs Ther. 2021 Aug 23;63(1631):134-6
3. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis

Pharmacovigilance

Métamizole et risque d'agranulocytose : adaptation du RCP

Le métamizole est un analgésique ayant une place limitée au vu de ses effets indésirables potentiellement graves, voir 8.2.3. Métamizole. La prise de métamizole entraîne, entre autres, un risque d'agranulocytose comme mentionné dans le Folia de février 2024.
Les autorités sanitaires européennes ont décidé d'accentuer les avertissements sur le risque d'agranulocytose dans le RCP.

Contexte

Ces dernières années, de nouvelles alternatives aux AINS et opioïdes sont recherchées en raison de leurs contre-indications et des risques qu'ils peuvent entraîner. Ainsi, un regain d'intérêt a été observé pour le métamizole. Cependant, comme nous l'évoquions dans le Folia de février 2024, la prise de métamizole peut provoquer une agranulocytose dans des cas rares. Cette dernière peut apparaître durant le traitement ou peu après et peut entraîner des infections sévères voire mortelles.

Une procédure de réévaluation des données relatives au risque d'agranulocytose induite par le métamizole a été initiée par l'EMA (*European Medicines Agency*). Suite à cette révision, il a été décidé d'effectuer une mise à jour des avertissements présents dans le RCP.[1]
Une DHPC (*Direct Healthcare Professional communication*) a été envoyée aux professionnels de la santé à ce sujet.[2] La DHPC est également consultable en ligne via la base de données des médicaments de l'AFMPS (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé).

Principales conclusions du PRAC

- Le PRAC (comité européen de pharmacovigilance de l'EMA) a estimé que les avertissements existants dans le RCP devaient être mis à jour en vue de **sensibiliser davantage les professionnels de la santé et les patients à propos du risque d'agranulocytose induite par le métamizole**. Les changements ont également pour objectif d'en faciliter la détection précoce et le diagnostic.
- Le PRAC recommande aux professionnels de la santé d'**avertir les patients sur le risque d'agranulocytose et les symptômes évocateurs**. Les signes évocateurs sont les suivants :**fièvre, frissons, maux de gorge, lésions au niveau des muqueuses (en particulier dans la bouche, du nez, de la gorge et au niveau des régions génitales et anales)**.[2] Les patients doivent arrêter la prise du métamizole s'ils développent ces symptômes et consulter immédiatement un médecin.
- Il est demandé aux patients de rester attentifs à la survenue de ces symptômes**durant le traitement mais également peu après l'arrêt**. En effet, une agranulocytose peut également survenir après l'interruption du traitement.
- Si le métamizole est pris pour traiter la fièvre, certains symptômes évocateurs de l'agranulocytose peuvent être masqués. L'utilisation d'antibiotiques peut également masquer les symptômes d'une agranulocytose.[2]
- Lorsqu'une agranulocytose est suspectée, il est demandé d'effectuer une numération sanguine complète. Le patient doit arrêter la prise de métamizole en attendant les résultats. Si l'agranulocytose est confirmée, le traitement par métamizole ne doit pas être réintroduit.
- Le métamizole est **contre-indiqué** en cas d'antécédents d'agranulocytose induite par le métamizole, par d'autres pyrazolones ou pyrazolidines.
  [*Ndlr : il s'agit de la phénylbutazone et la phénazone qui ne sont plus disponibles comme spécialités depuis longtemps, mais sont encore disponibles en préparation magistrale. Leur place est cependant très limitée*]. Il est également contre-indiqué chez les patients atteints de maladies du système hématopoïétique ou chez ceux ayant une altération de la fonction de leur moelle osseuse.
- En revanche, il n'est pas demandé d'effectuer une numération sanguine systématiquement chez les patients sous métamizole n'ayant pas de symptômes évocateurs d'une agranulocytose.[2]

Commentaires du CBIP

- Bien que la médecine soit à la recherche de nouvelles alternatives aux AINS et opioïdes, le métamizole a surtout été étudié dans les douleurs post-opératoires, voir 8.2.3. Métamizole. Il pourrait être une alternative aux AINS et opioïdes dans ce type de douleurs.
- Cependant, les professionnels de la santé doivent être conscients des risques possibles induits par le métamizole. L'agranulocytose est un effet indésirable rare (le risque estimé est de 0,2 à 1,6 cas par millions d'utilisateurs)[3], mais pouvant être grave. Outre le risque d'agranulocytose, ce médicament entraîne aussi un risque de lésions hépatiques et de saignements gastro-intestinaux (voir Folia de février 2024). Le patient doit être mis au courant de ces risques ainsi que des symptômes évocateurs.
- Il est également important, en tant que professionnel de la santé, de notifier tout effet indésirable suspecté à la division Vigilance de l'AFMPS via le site www.notifieruneffetindesirable.be. Les patients peuvent également le notifier.[2]

Noms de spécialités :

- Métamizole : Novalgine® (voir Répertoire)

Sources

1 European Medicines Agency (EMA). Measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole EMA/407900/2024. 6 december 2024. Consulté le 21 janvier 2025.

2 Direct Healthcare Professional Communication (DHPC). Médicaments contenant du métamizole : mesures importantes pour minimiser les conséquences graves du risque connu d'agranulocytose. 6 décembre 2024. Consulté le 21 janvier 2025.

3 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.

Pharmacovigilance

Utilisation prolongée de médicaments du TDAH et risque cardio-vasculaire : nouvelles données

Messages clés

- On s'inquiète depuis longtemps des risques cardio-vasculaires associés à l'utilisation prolongée de médicaments contre le TDAH.
- De nouvelles données observationnelles, principalement recueillies chez des adultes, montrent un lien entre la prise à long terme de médicaments contre le TDAH (principalement le méthylphénidate) et des évènements cardio-vasculaires.
- Ces données soulignent l'importance de respecter les précautions et les contre-indications lors de la prescription de médicaments contre le TDAH et d'évaluer régulièrement la nécessité du traitement.

Inquiétudes concernant l'utilisation prolongée des médicaments contre le TDAH

Il y a depuis longtemps une **inquiétude concernant les risques cardio-vasculaires** (mort subite d'origine cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, hypertension) en cas d'utilisation chronique de stimulants du système nerveux central (méthylphénidate, lisdexamfétamine) et d'atomoxétine chez les enfants et les adultes avec TDAH. La plupart des données semblent rassurantes moyennant prise en compte des précautions et contre-indications [voir Folia novembre 2016 et Folia mai 2012]. Des données complémentaires sont cependant nécessaires pour mieux identifier les risques liés à un traitement au long cours du TDAH.

Nouvelles données issues d'études observationnelles

Nous discutons de **deux nouvelles études parues en 2024** à ce sujet, l'une chez des enfants et des adultes, l'autre seulement chez des adultes.

- Une **étude cas-témoins sur un échantillon issu de la population générale suédoise**[1,2] a étudié, chez des patients avec TDAH, le lien entre une utilisation prolongée de médicaments du TDAH et le risque d'évènements cardio-vasculaires. Le méthylphénidate était le médicament le plus utilisé, suivi, dans une bien moindre mesure, par l'atomoxétine et la lisdexamfétamine. Cela concernait majoritairement des adultes de 25 ans ou plus (âge médian d'environ 42 ans) ; 16% étaient âgés de moins de 25 ans (âge médian d'environ 16 ans, environ un quart âgés de moins de 12 ans).

  - Cette étude cas-témoins sur un échantillon issu de la population générale a rassemblé des données de santé suédoises concernant les diagnostics de TDAH, l'utilisation des médicaments du TDAH et les maladies cardio-vasculaires, sur une période de 14 ans (2007-2020).
  - Les « cas » étaient des patients chez qui un TDAH a été diagnostiqué et qui ont eu un trouble cardio-vasculaire : cardiopathie ischémique (4,7%), maladie vasculaire cérébrale (6,8%), hypertension artérielle (40,5%), insuffisance cardiaque (3,6%), trouble du rythme cardiaque (12,6%), trouble thromboembolique (12,1%), trouble artériel (5,6%) ou autre trouble cardiaque (17,5%). Chaque cas a été apparié avec environ 5 patients atteints de TDAH sans troubles cardio-vasculaires (appariés sur base de l'âge, du sexe et du moment du premier diagnostic du TDAH ; les « témoins »).
  - L'âge médian des cas (n= 10 388) et des témoins (n= 51 672) était de 35 ans (16% âgés de moins de 25 ans avec un âge médian de 15,8 ans ; IQR 12,3-19,6 ans), 59% étaient des hommes et 84% avaient reçu un médicament du TDAH prescrit pendant la période de l'étude. Le méthylphénidate était le médicament du TDAH le plus délivré (76% en avaient reçu pendant la période d'étude), suivi de l'atomoxétine (23%) et de la lisdexamfétamine (18%).
  - L'étude a été ajustée pour le niveau d'étude, les comorbidités et les mésusages des médicaments.

  L'étude a montré une augmentation statistiquement significative du risque d'évènements cardio-vasculaires à partir de plus d'un an d'exposition à un médicament du TDAH, par rapport à l'absence d'exposition. Le risque d'évènements cardio-vasculaires **augmentait avec la durée d'exposition :** par année supplémentaire d'exposition, il augmentait de 4%. Une dose plus élevée entraînait un risque accru.

Risque en fonction de la durée du traitement (adjusted odds' ratio et IC à 95%) :
- 0 à 1 an : 0,99 (0,93 à 1,06)
- 1 à 2ans : 1,09 (1,01 à 1,18)
- 2 à 3ans : 1,15 (1,05 à 1,25)
- 3 à 5 ans : 1,27 (1,17 à 1,39)
- >5 ans : 1,23 (1,12 à 1,36)

Risque en fonction de la dose (adjusted odds' ratio et IC à 95%) :
- DDD ≤1 : 1,0 (0,97 à 1,03)
- 1 < DDD ≤1,5 : 1,01 (0,99 à 1,03)
- 1,5 < DDD ≤2 : 1,04 (1,02 à 1,05)
- DDD >2 : 1,05 (1,03 à 1,06)

L'augmentation du risque était statistiquement significative **pour l'hypertension et pour les maladies artérielles** (définies ainsi : athérosclérose, anévrisme, artériopathie périphérique), mais pas pour les autres évènements cardio-vasculaires.
Une augmentation comparable des risques a été trouvée pour les patients de moins de 25 ans (âge médian de 16 ans) et pour ceux de plus de 25 ans (âge médian de 42 ans), et aussi entre les hommes et les femmes.
Une analyse par médicament a montré pour l'atomoxétine une augmentation du risque limitée à la 1ère année de traitement.

- Une discussion dans *Worst Pills Best Pills* mentionne, outre l'étude cas-témoins mentionnée plus haut, une **étude danoise rétrospective de cohorte, basée sur la population**, chez des adultes (âge médian de 31 ans, 56% d'hommes) qui avaient reçu pour la première fois un médicament contre le TDAH.[3,4] L'étude a montré que les personnes qui, un an après son instauration, utilisaient encore un médicament du TDAH (≥1 DDD; surtout le méthylphénidate, dans une bien moindre mesure l'atomoxétine et la lisdexamfétamine) **présentaient au cours des dix années qui suivaient un risque accru d'évènements cardio-vasculaires**, par rapport aux personnes qui avaient utilisé un médicament du TDAH pendant seulement les six premiers mois. Pour le critère d'évaluation combiné d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de syndrome coronarien aigu, l'augmentation relative du risque était de 30% et le *nombre nécessaire pour nuire (NNN)* de 116. Au plus la dose était élevée, au plus le risque était élevé. Une analyse de chaque critère d'évaluation cardio-vasculaire n'a montré une augmentation statistiquement significative du risque que pour **l'insuffisance cardiaque**. Pour l'AVC, la différence était à la limite de la signification statistique et pour le syndrome coronarien aigu, il n'y avait pas de différence.

  - Dans cette étude, on a sélectionné, sur base des données provenant des registres de santé nationaux danois, tous les adultes qui, entre 1998 et 2020, ont reçu une première prescription pour le TDAH. 72% ont reçu une prescription de méthylphénidate, 16% d'atomoxétine et 9% de lisdexamfétamine.
  - Tous les nouveaux utilisateurs ont été répartis en trois groupes sur la base des dispensations d'un médicament du TDAH entre six et douze mois après leur première prescription: utilisation de moins d'1 DDD (n= 31 211), utilisation d'au moins 1 DDD (n= 15 696), et utilisation antérieure (pas de dispensation entre 6 et 12 mois, n= 26 357).
  - L'analyse a été ajustée pour les différences au niveau des antécédents cardio-vasculaires (à savoir hypertension, fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique), diabète, niveau d'étude, sexe et âge.
  - Comparé à un usage antérieur, le risque lors de l'utilisation d'au moins 1 DDD était le suivant :
    - Critère d'évaluation combiné (AVC, insuffisance cardiaque et syndrome coronarien aigu): RR 1,3 (IC à 95% de 1,1 à 1,5); *standardised absolute risk* 3,9% vs 3% ; NNN de 116.
    - AVC: RR 1,2 (IC à 95% de 1 à 1,5) ; *standardised absolute risk* 2,1% vs 1,7% ; NNN de 258.
    - Insuffisance cardiaque : RR 1,7 (IC à 95% de 1,3 à 2,2) ; *standardised absolute risk* 1,2% vs 0,7% ; NNN de 204.
    - Syndrome coronarien aigu: RR 1,0 (IC à 95% de 0,8 à 1,2), pas statistiquement significatif.
  - L'utilisation d'une faible dose (<1 DDD) n'était pas associée à un risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires.

Quelques commentaires

- Vu qu'il s'agit d'**études observationnelles**, les résultats ont pu être influencés par des variables confondantes telles que le mode de vie, la prise concomitante d'autres médicaments et la sévérité du TDAH, sachant que les patients ayant un TDAH plus sévère pourraient avoir davantage de comorbidités entraînant un mode de vie moins sain et donc une augmentation du risque cardio-vasculaire. Cependant, un avantage des études menées en population générale, comme les études discutées ici, est qu'elles entraînent moins de biais de sélection. Par ailleurs, les auteurs d'un commentaire en ligne au sujet de l'étude suédoise attirent l'attention sur plusieurs études ayant montré une association légère à modérée entre le TDAH et des maladies cardio-vasculaires et métaboliques, dont l'obésité et le diabète de type-2. L'hypothèse est qu'il y a des facteurs génétiques communs et peut-être des mécanismes sous-jacents communs entre le TDAH et les maladies cardio-vasculaires.

- **Il reste important de mettre en balance au cas par cas les avantages et les inconvénients d'un traitement médicamenteux et d'évaluer régulièrement si le traitement reste nécessaire**.[5,6] D'un côté, ces études confirment qu'il faut être attentif au risque cardio-vasculaire avec les médicaments du TDAH lors d'un usage prolongé. D'un autre côté, il ressort d'études observationnelles que les patients avec TDAH ont moins de risque d'avoir des problèmes dans la vie quotidienne (accidents de voiture, blessures accidentelles, toxicomanie, comportement criminel) et de meilleurs résultats scolaires lorsqu'ils prennent un médicament du TDAH. C'est surtout l'utilité d'un traitement à vie du TDAH chez l'adulte, avec des médicaments dont l'efficacité et la sécurité à long terme sont insuffisamment démontrées, qui peut être remise en question. D'autant plus que la plupart de ces médicaments exposent à un risque de dépendance.
- Les études nous apportent surtout plus d'informations sur les risques liés au méthylphénidate. Il reste important de récolter des données sur les risques cardio-vasculaires de tous les médicament du TDAH, y compris les produits les moins utilisés.
- Les précautions d'utilisation mentionnées dans le Répertoire (voir 10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie) restent d'application :
  - Avant d'instaurer un traitement, un diagnostic strict et une évaluation par des spécialistes du TDAH doivent être réalisés.
  - Avant d'instaurer un traitement, il convient de dépister une hypertension ou des (antécédents de) maladies cardio-vasculaires en effectuant une anamnèse et un examen clinique. Ce sont en effet des contre-indications à l'utilisation du méthylphénidate, de l'atomoxétine et de la lisdexamphétamine.
  - Un suivi régulier de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque doivent être effectués conformément au RCP.

Noms des spécialités concernées :

- Méthylphénidate : Concerta®, Equasym®, Medikinet®, Methylfenidaat Sandoz®, Methylphenidate Viatris®, Rilatine® (voir Répertoire)
- Atomoxétine : Atomoxetine Arega® (voir Répertoire)
- Lisdexamfétamine : Elvanse® (voir Répertoire)

Sources spécifiques

1 Zhang L, Li L, Andell P, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and long-term risk of cardiovascular diseases. JAMA Psychiatry 2024;81:178-187 (doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4294)

2 Rédaction Prescrire. Méthylphénidate au long cours : troubles cardio-vasculaires. La Revue Prescrire 2024;44:668

3 Anonymous. New evidence that ADHD medications increase cardiovascular risk. Worst Pills Best Pills Newsletter article October 2024. https://www.worstpills.org/newsletters/view/1624

4 Holt A, Strange JE, Rasmussen PV, et al. Long-term cardiovascular risk associated with treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Journal of the American College of Cardiology 2024;83:1870-82 (doi:10.1016/j.jacc.2024.03.375)

5 Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 2020;383:1050-6 (doi: 10.1056/NEJMra1917069)

6 Cortse S en Fava C. Editorial. Long-term cardiovascular effects of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder – Balancing benefits and risks of treatment. JAMA Psychiatry 2024;81:123-4

Colophon

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

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

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.