

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2018**INTRO :**

Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES**BPCO stable: traitement symptomatique et traitement d'entretien**

Le présent article traite de la prise en charge de la BPCO stable, en s'appuyant sur les recommandations GOLD 2017, et en confrontant cette référence de base à plusieurs autres sources. Le schéma "*step-up / step-down*" proposé par GOLD 2017, est repris ici et discuté de manière critique.

Fiches de transparence: mise à jour

Le présent article aborde quelques nouveautés qui méritent d'être mentionnées, au sujet des Fiches de transparence suivantes: "TDAH", "anxiété", "douleurs neuropathiques", "insomnie" et "fibrillation auriculaire".

BON À SAVOIR**Changement de la pipette doseuse du paracétamol sirop 160 mg/5 ml (Perdolan®)**

Pour éviter les erreurs, il est important que le pharmacien mentionne des consignes posologiques claires sur l'emballage du sirop de paracétamol au moment de le délivrer, en conformité avec le système de dosage fourni dans l'emballage, et signale au patient les différences au niveau des anciennes et nouvelles pipettes doseuses de Perdolan®.

INFORMATIONS RÉCENTES

mai 2018

Nouveautés en oncologie

- lenvatinib

Suppressions

- canrénoate
- nisoldipine
- naloxéfol
- didanosine
- bisoxatine
- siméprévir
- perméthrine

Autres modifications

- remboursement des quinolones
- cilazapril

PHARMACOVIGILANCE

Acide valproïque et risque tératogène: mesures supplémentaires pour éviter l'exposition in utero

Chez les femmes enceintes, l'acide valproïque est contre-indiqué, sauf dans les rares cas d'épilepsie pour lesquels aucun autre traitement n'est efficace. Chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, l'acide valproïque ne peut être utilisé que si des mesures de précaution strictes, dans le cadre d'un programme de prévention de la grossesse, sont respectées.

Ce mois-ci dans les Folia

Le choix d'une prise en charge thérapeutique doit évidemment toujours tenir compte du résultat que l'on peut en attendre en fonction des preuves disponibles. C'est la seule façon d'en évaluer les bénéfices, les risques et les coûts de manière réaliste. Il en va de même pour la prise en charge de la BPCO stable, sachant bien qu'aucun traitement médicamenteux de la BPCO n'est susceptible d'empêcher la détérioration de la fonction pulmonaire à long terme. Les seules mesures ayant un impact positif sont le sevrage tabagique et le fait d'éviter l'inhalation d'autres particules ou gaz nocifs. Il importe donc d'attacher suffisamment d'importance à ces facteurs en particulier. Les médicaments contre la BPCO n'ont qu'un effet positif limité sur les symptômes, le risque et la sévérité des exacerbations, l'état de santé et la tolérance à l'effort. Ces derniers aspects sont approfondis dans le présent numéro.

Comme annoncé dans le numéro des Folia de mars, la publication de la mise à jour annuelle des Fiches de transparence est échelonnée sur trois numéros des Folia. Ce mois-ci, quelques paragraphes sont consacrés aux nouveautés concernant les fiches suivantes : TDAH, anxiété, douleurs neuropathiques, insomnie et fibrillation auriculaire.

Malgré les quelques mesures qui ont déjà été prises à ce sujet, on constate que l'acide valproïque continue d'être administré aux femmes en âge de procréer sans tenir compte du risque tératogène. L'EMA a donc décidé d'imposer des mesures supplémentaires, que nous expliquons dans le présent numéro.

BPCO stable: traitement symptomatique et traitement d'entretien

Un glossaire est repris en fin de texte.

Le présent article traite de la prise en charge de la BPCO stable, en s'appuyant sur les recommandations GOLD 2017, et en confrontant cette référence de base à plusieurs autres sources. La prise en charge des exacerbations n'est pas abordée ici. Nous vous renvoyons pour cela aux articles des Folia d'octobre 2010 et d'avril 2014, toujours d'actualité.

Messages clés

- La BPCO est une pathologie complexe et hétérogène, dont l'expression varie fortement dans le temps et d'un individu à l'autre.
- Le sevrage tabagique est essentiel : c'est la seule mesure ayant un effet positif avéré sur la détérioration de la fonction pulmonaire.
- Les médicaments utilisés dans la BPCO n'ont qu'un effet positif limité sur les symptômes, le risque et la sévérité des exacerbations, l'état de santé et la tolérance à l'effort. Pour aucun médicament, on n'a pu démontrer qu'il empêchait la détérioration de la fonction pulmonaire à long terme en cas de BPCO. Selon GOLD 2017, la prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable est surtout déterminée en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation (classification GOLD A,B,C,D). Le schéma « *step-up / step-down* » proposé par GOLD 2017, est repris ici et discuté de manière critique.
 - Chez les patients présentant des symptômes modérés et dont le risque d'exacerbation est faible, l'administration « selon les besoins » (« *as needed* ») de bronchodilatateurs à courte durée d'action peut suffire.
 - Chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque d'exacerbation élevé, le traitement repose principalement sur des bronchodilatateurs à longue durée d'action ; il s'agit d'anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) ou de β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA). Le choix entre un LAMA ou un LABA repose sur une évaluation des facteurs individuels. Il semble indiqué de réserver l'association LAMA + LABA aux cas où ils s'avèrent insuffisants en monothérapie. Le bénéfice supplémentaire par rapport à une monothérapie est souvent assez faible.
 - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) (associé à un LABA) ont encore une place chez les patients présentant un risque élevé d'exacerbation, mais selon GOLD 2017, ils ne constituent toutefois pas le premier choix. Il est probable que les CSI augmentent le risque de pneumonie chez les patients atteints de BPCO, et il est recommandé de réévaluer régulièrement l'utilité du traitement par CSI. En revanche, les CSI (généralement associés à des bronchodilatateurs) constituent le premier choix dans le traitement initial des patients présentant le "syndrome de chevauchement asthme-BPCO".
 - Le bénéfice clinique d'une trithérapie (LABA+LAMA+CSI) n'est pas clair.
 - Un traitement continu par l'azithromycine ou d'autres macrolides a une place très limitée et le risque d'émergence de bactéries résistantes reste très préoccupant.
 - Une oxygénothérapie chronique de routine est seulement recommandée chez les patients présentant une hypoxémie sévère au repos.
- Chez tous les patients atteints de BPCO, et en particulier chez les personnes âgées, il convient d'être particulièrement vigilant quant à l'utilisation adéquate des médicaments à inhaler.

Introduction

- La BPCO est caractérisée par une obstruction peu ou pas réversible des voies respiratoires, qui est généralement progressive et causée par une réaction inflammatoire anormale des poumons suite à l'inhalation de particules ou de gaz nocifs.
- Le présent article traite de la prise en charge de la BPCO stable, en s'appuyant sur les recommandations GOLD 2017, et en confrontant cette référence de base à plusieurs autres sources.

– La BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ou *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) est caractérisée par une obstruction peu ou pas réversible des voies respiratoires, qui est généralement progressive et causée par une réaction inflammatoire anormale des poumons suite à l'inhalation de particules ou de gaz nocifs. La BPCO est principalement observée chez des (ex-)fumeurs de 40 ans ou plus ; une partie des cas de BPCO est également imputée à l'exposition régulière aux particules fines. La BPCO est une pathologie complexe et hétérogène, dont les mécanismes d'apparition, les caractéristiques biologiques et les variantes morphologiques sont variés. Ces facteurs fluctuent fortement d'une personne à l'autre et dans le temps. Ceci pourrait expliquer, du moins en partie, pourquoi la réponse aux médicaments est parfois sous-optimale et imprévisible.

– Les recommandations GOLD sont considérées internationalement comme la principale référence en matière de diagnostic et de prise en charge des patients atteints de BPCO. En 2017, les recommandations GOLD ont été révisées en profondeur.¹ Le présent

article aborde la prise en charge de la BPCO stable, en s'appuyant principalement sur les recommandations GOLD révisées, et en confrontant cette référence de base à plusieurs autres sources.²⁻¹⁷ La prise en charge des exacerbations de BPCO sort du cadre du présent article, mais fait toutefois l'objet de recommandations GOLD : le traitement médicamenteux repose en premier lieu sur des β_2 -mimétiques à courte durée d'action par voie inhalée (SABA), éventuellement associés à des anticholinergiques à courte durée d'action par voie inhalée (SAMA), et, en fonction de la sévérité de l'exacerbation et des caractéristiques individuelles du patient, sur l'administration de corticostéroïdes par voie orale et d'antibiotiques. Concernant la prise en charge des exacerbations de BPCO, nous renvoyons aux Folia d'octobre 2010 et d'avril 2014, toujours d'actualité.

Diagnostic et évaluation de la sévérité

- Le diagnostic de la BPCO est établi sur base des symptômes et de la présence de facteurs de risque, et doit être confirmé par spirométrie.
- La sévérité de la BPCO est évaluée d'une part en fonction du degré d'obstruction des voies respiratoires (classification GOLD 1, 2, 3, 4) et d'autre part, en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation (classification GOLD A, B, C, D).

– Le **diagnostic** de la BPCO est établi sur base des symptômes (dyspnée, toux chronique, production chronique d'expectorations) et la présence de facteurs de risque (p. ex. (antécédents d') exposition à la fumée de cigarettes (ou de cigare ou de pipe), gaz, vapeurs, poussière ...), et confirmé par spirométrie.

La confirmation du diagnostic de BPCO par spirométrie repose sur l'indice de Tiffeneau, à savoir le rapport entre le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (*forced vital capacity* ou FVC) après l'administration d'un bronchodilatateur. Classiquement (dans GOLD également), on admet qu'un indice < 70 % confirme le diagnostic de BPCO. Ce seuil fixe est toutefois de plus en plus souvent abandonné, et on utilise plutôt la limite inférieure de la normale ou LLN (*Lower Limits of Normal*). Cette stratégie consiste à comparer l'indice observé chez le patient avec l'indice de la population générale, en tenant compte toutefois de certaines caractéristiques, notamment l'âge et le sexe. Le diagnostic de BPCO est établi lorsque l'indice observé chez le patient est inférieur au 5^e percentile de la population générale, c.-à-d. inférieur à la valeur observée chez 95 % de la population présentant les mêmes caractéristiques.

– La **sévérité de la BPCO** est évaluée en fonction (1) du degré d'obstruction des voies respiratoires (détermination du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)), (2) de la sévérité des symptômes (à l'aide de questionnaires tels que les mMRC, CATTM ou CCQTM) et (3) de l'estimation du risque d'exacerbation (principalement en fonction du nombre d'exacerbations antérieures et de leur sévérité). Dans les recommandations GOLD, le patient est ensuite classé comme suit:

- GOLD 1, 2, 3 ou 4, en fonction du VEMS;
- Groupe A, B, C ou D, en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation.

Dans les recommandations GOLD 2017, la classification ABCD a gagné en importance comme indice pour le traitement médicamenteux. La spirométrie (GOLD 1 à 4) est de moins en moins utilisée pour décider de la prise en charge médicamenteuse, mais bien pour évaluer le pronostic, comme indice pour les interventions non pharmacologiques ainsi que pour identifier une éventuelle détérioration rapide de la fonction pulmonaire.

Tableau 1 GOLD 1 → 4 (classification en fonction du VEMS) (Gold 2017)

Chez les patients dont le rapport VEMS/FVC < 0,7:		VEMS post-bronchodilatateur (pourcentage de la valeur prédite)
GOLD 1	léger	VEMS $\geq$ 80%
GOLD 2	modéré	50% $\leq$ VEMS < 80%
GOLD 3	sévère	30% $\leq$ VEMS < 50%
GOLD 4	très sévère	VEMS < 30%

Tableau 2. Classification ABCD (classification en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation) (Gold 2017)

Groupe A	- Symptômes légers ¹ - Faible risque d'exacerbation ²
Groupe B	- Symptômes sévères ³ - Faible risque d'exacerbation ²
Groupe C	- Symptômes légers ¹ - Risque d'exacerbation élevé ⁴
Groupe D	- Symptômes sévères ³ - Risque d'exacerbation élevé ⁴

1 Symptômes légers = mMRC 0 – 1; CAT < 10

2 Faible risque d'exacerbation = pas d'antécédents d'exacerbation au cours de l'année écoulée ou antécédents, au cours de l'année écoulée, d'une seule exacerbation n'ayant pas nécessité une hospitalisation

3 Symptômes sévères = mMRC $\geq$ 2; CAT $\geq$ 10

4 Risque d'exacerbation élevé = antécédents d'au moins 2 exacerbations au cours de l'année écoulée ou d'au moins 1 exacerbation, au cours de l'année écoulée, ayant nécessité une hospitalisation

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable

- Le sevrage tabagique est essentiel [voir Fiche de transparence "Sevrage tabagique"].
- Le traitement médicamenteux permet de plus ou moins soulager les symptômes liés à la BPCO, de réduire le risque et la sévérité des exacerbations et d'améliorer l'état de santé et la tolérance à l'effort. Mais pour aucun médicament, il n'a été démontré qu'il empêche la détérioration de la fonction pulmonaire à long terme.
- Dans GOLD 2017, la classification ABCD (en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation) a gagné en importance comme indice pour le traitement médicamenteux, incluant un schéma "step-up / step-down" pour les différents groupes. Ce schéma est présenté dans le Tableau 3. Par ailleurs, les questions suivantes sont approfondies de manière critique.
 - LAMA (*long acting muscarinic antagonist*) ou LABA (*long acting beta₂-agonist*) ou combinaison des deux?
 - Quelle est la place des corticostéroïdes inhalés (CSI)?
 - Quelle est la place de la trithérapie "LAMA+LABA+CSI"?
 - Quelle est la place des macrolides en traitement prolongé?

– Des changements du style de vie, tels que le sevrage tabagique et l'augmentation de l'activité physique, restent la base de la stratégie; le sevrage tabagique est la seule mesure ayant un effet avéré sur la détérioration de la fonction pulmonaire. Il faut donc fortement encourager le sevrage tabagique chez les patients qui fument encore [voir Fiche de transparence "Sevrage tabagique"].

– Les médicaments utilisés dans la BPCO n'ont qu'un effet positif limité sur les symptômes, le risque et la sévérité des exacerbations, l'état de santé et la tolérance à l'effort. Pour aucun médicament utilisé dans la BPCO, il n'est démontré qu'il empêche la détérioration de la fonction pulmonaire à long terme. Une bonne technique d'inhalation est essentielle (voir plus loin).

– Dans les recommandations GOLD révisées, la prise en charge médicamenteuse est principalement déterminée en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation (classification ABCD). Le **Tableau 3** présente l'algorithme de la prise en charge médicamenteuse, tel que proposé par GOLD. Cet algorithme s'appuie sur les preuves disponibles et les données de consensus. Dans les recommandations GOLD, on souligne que la prise en charge proposée pour les patients des groupes C et D est peu étayée. Les données manquent également pour aider à décider si le traitement médicamenteux doit être intensifié ou diminué. L'innocuité d'une diminution a seulement été documentée pour les CSI chez certains patients. Les aspects suivants sont approfondis de manière critique dans le présent article.

1. LAMA ou LABA ou "LAMA+LABA"?
2. Quelle est la place des CSI?

3. Quelle est la place de la trithérapie "LAMA+LABA+CSI"?

4. Quelle est la place des macrolides en traitement prolongé?

– Pour plus de détails concernant les effets indésirables, les interactions, les précautions particulières et les critères de remboursement des médicaments mentionnés dans le Tableau 3, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 4.1.1. (Bêta₂-mimétiques), chapitre 4.1.2. (Anticholinergiques), chapitre 4.1.4. (Corticostéroïdes inhalés) et chapitre 11.1.2. (Macrolides).

Tableau 3. Algorithme de prise en charge médicamenteuse de la BPCO en fonction de la classification ABCD (GOLD, 2017)

Groupe A (symptômes légers, faible risque d'exacerbation)	- Initier un traitement par un bronchodilatateur à courte durée d'action (SAMA ou SABA), "selon les besoins", ou par bronchodilatateur à longue durée d'action (LAMA ou LABA) - Selon l'effet obtenu, poursuivre le traitement, passer à un autre bronchodilatateur ou arrêter le traitement
Groupe B (symptômes sévères, faible risque d'exacerbation)	- Initier un traitement par un bronchodilatateur à longue durée d'action (LAMA ou LABA) - En cas de symptômes persistants, passer à l'association "LAMA + LABA"; si l'effet du deuxième bronchodilatateur s'avère insuffisant, passer de nouveau à un bronchodilatateur en monothérapie
Groupe C (symptômes légers, risque d'exacerbation élevé)	- Initier un traitement par un bronchodilatateur à longue durée d'action, de préférence un LAMA - En l'absence de diminution des exacerbations: - Premier choix: passer à l'association "LAMA + LABA" - Deuxième choix: passer à l'association "LABA + CSI"
Groupe D (symptômes sévères, risque d'exacerbation élevé)	- Traitement initial: - Premier choix: association "LAMA + LABA" - Deuxième choix: - Commencer avec un LAMA en monothérapie, et en l'absence de diminution des exacerbations, passer à l'association "LAMA + LABA" OU - Commencer avec l'association "LABA + CSI" (les CSI sont bien considérés comme premier choix chez les patients présentant le "syndrome de chevauchement asthme-BPCO" : voir texte) - En l'absence de diminution des exacerbations avec l'association "LAMA + LABA": - Premier choix: passer à la trithérapie "LAMA + LABA + CSI" - Deuxième choix: passer à l'association "LABA + CSI" - En l'absence de diminution des exacerbations avec la trithérapie "LAMA + LABA + CSI": - envisager l'instauration d'un macrolide - envisager l'arrêt du CSI - En l'absence de diminution des exacerbations ou en cas de symptômes persistants avec l'association "LABA + CSI": passer à l'association "LAMA + LABA" ou à la trithérapie "LAMA + LABA + CSI"

1. LAMA ou LABA ou "LAMA + LABA"?

- Selon une *Cochrane Review* (2013), des données suggèrent que le tiotropium, un anticholinergique à longue durée d'action, diminue plus fortement le nombre d'exacerbations que les LABA, sans bénéfice avéré en termes d'hospitalisation ou de mortalité. Il semble indiqué d'essayer aussi bien un LABA qu'un LAMA et de choisir en fonction du résultat obtenu et de la préférence du patient.
- Selon une *Cochrane Review* (2016), des données suggèrent que l'association d'un LAMA+LABA a un plus grand effet sur la qualité de vie et la fonction pulmonaire que chaque composante séparément, mais on doute de l'impact clinique de cet effet, et il n'y a pas de bénéfice avéré notamment en termes de nombre d'exacerbations ou de mortalité. Il semble indiqué de n'envisager l'association d'un LAMA+LABA que dans le cas où un seul bronchodilatateur ne suffit pas à contrôler la dyspnée.

Les bronchodilatateurs à longue durée d'action (LAMA ou LABA) constituent selon GOLD 2017 le premier choix chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque d'exacerbation élevé (groupes B, C et D). Chez les patients du groupe C, un LAMA est à privilégier. Lorsqu'un seul bronchodilatateur s'avère insuffisant, une association "LAMA+LABA" peut être administrée. Chez les patients du groupe D, il est recommandé d'instaurer immédiatement une association "LAMA+LABA".

- LAMA ou LABA?** Dans une *Cochrane Review* (2013) ayant comparé le tiotropium aux LABA³, le nombre d'exacerbations (y compris celles ayant nécessité une hospitalisation) était moins élevé avec le tiotropium qu'avec les LABA. Il n'est cependant pas clair si un traitement a plus d'impact que l'autre en termes d'amélioration de la qualité de vie à long terme. Le tiotropium et les LABA ne diffèrent pas entre eux en ce qui concerne le contrôle des symptômes ou l'effet sur la fonction pulmonaire, ni en ce qui concerne le nombre d'hospitalisations en général ou la mortalité. Les auteurs de la *Cochrane Review* proposent d'essayer aussi bien un LABA qu'un LAMA et de choisir ensuite en fonction du résultat obtenu et de la préférence du patient.
- LAMA+LABA?** D'après une *Cochrane Review* (2016) ayant comparé l'association LABA+tiotropium à une monothérapie par

tiotropium ou par LABA⁴, l'association avait un plus grand effet sur la qualité de vie et la fonction pulmonaire, mais on doute de l'impact clinique de ce résultat. On n'a pas observé de bénéfice en ce qui concerne le contrôle des symptômes, le nombre d'exacerbations, d'hospitalisations ou la mortalité. De récentes analyses parues dans *Geneesmiddelenbulletin*⁵ et *Drug and Therapeutics Bulletin*⁶ ont amené les rédactions à conclure que les associations fixes de "LAMA+LABA" ne peuvent pas être considérées comme un progrès thérapeutique majeur par rapport aux molécules en monothérapie, et qu'elles peuvent seulement être envisagées lorsqu'un seul bronchodilatateur ne suffit pas à contrôler la dyspnée. Les diverses associations LAMA+LABA n'ont pas fait l'objet d'études comparatives directes. Des comparaisons indirectes ne révèlent pas de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité.

2. Quelle est la place des corticostéroïdes inhalés (CSI)?

- Les CSI (associé à un LABA) ont une place chez les patients atteints de BPCO présentant un risque élevé d'exacerbation, mais ils ne constituent pas un premier choix selon GOLD 2017. D'après une *Cochrane Review* récente (2017), des données suggèrent que l'association d'un LAMA+LABA aurait un meilleur effet sur le risque d'exacerbation et sur la qualité de vie que l'association d'un CSI+LABA, toutefois sans bénéfice avéré sur le nombre d'exacerbations sévères ni sur la mortalité.
- Les CSI sont probablement associés à un risque accru de pneumonie.
- En l'absence d'effet positif sur les exacerbations, on peut tenter d'arrêter le CSI.
- Chez les patients présentant un "syndrome de chevauchement asthme-BPCO", les CSI constituent le traitement initial de premier choix. Cette recommandation repose sur l'extrapolation des effets positifs observés avec les CSI chez les patients asthmatiques.

– Les corticostéroïdes inhalés (associés à un LABA) continuent d'avoir une place, selon GOLD 2017, chez les patients présentant un risque d'exacerbation élevé (groupes C et D). Chez ces patients, ils constituent toutefois un deuxième choix en cas de résultat insuffisant avec l'association d'un LAMA+LABA, et ce en raison de l'effet plus favorable de l'association d'un LAMA+LABA sur le risque d'exacerbation et du risque de pneumonie avec les CSI [concernant les CSI et le risque de pneumonie, voir aussi Folia de septembre 2016]. En l'absence d'effet positif sur les exacerbations, on peut tenter, selon GOLD 2017, d'arrêter le CSI, mais les conséquences sur la fonction pulmonaire, les symptômes et les exacerbations, liées à cet arrêt, étaient contradictoires dans les études réalisées à ce sujet.

- D'après une *Cochrane Review* récente (2017)⁷, qui n'a pas encore été intégrée dans GOLD 2017, l'association d'un LAMA+LABA, en comparaison avec l'association d'un CSI+LABA, entraîne moins d'exacerbations, une plus grande amélioration du VEMS et un risque moins élevé de pneumonie, et la qualité de vie est plus fréquemment améliorée de manière cliniquement significative. On signale toutefois que la plupart des études incluaient également des patients qui ne présentaient pas de risque accru d'exacerbation, et que la durée de suivi était limitée (1 an maximum). La *Cochrane Review* s'appuie en grande partie sur l'étude FLAME⁸ dans laquelle l'indacatérol+glycopyrronium était associé à moins d'exacerbations (critère d'évaluation primaire) et moins de cas de pneumonie que le salmétérol+fluticasone, mais on n'a pas observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre d'exacerbations sévères et la mortalité.

– L'étude FLAME⁸, une étude randomisée sur 52 semaines, a inclus des patients atteints de BPCO ayant eu au moins une exacerbation durant l'année écoulée (75 % des patients dans le groupe D; VEMS en moyenne à 44% de la valeur prédite). Le nombre total d'exacerbations (critère d'évaluation primaire) était de 3,59/patient/an dans le groupe "indacatérol+glycopyrronium" contre 4,03/patient/an dans le groupe "salmétérol+fluticasone" (statistiquement significatif). L'incidence d'exacerbations modérément sévères (définies comme exacerbations nécessitant un traitement par des corticostéroïdes par voie systémique et/ou une antibiothérapie) et d'exacerbations sévères (définies comme exacerbations nécessitant une hospitalisation et un traitement par des corticostéroïdes par voie systémique et/ou une antibiothérapie) (critères d'évaluation secondaires) était de 0,98/patient/an, contre 1,19/patient/an (statistiquement significatif). On n'a pas observé de différences entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre "d'exacerbations sévères" et le taux de mortalité. Des cas de pneumonie ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe "salmétérol+fluticasone" que dans le groupe "indacatérol+glycopyrronium" (4,8% contre 3,2%).

– Chez les patients présentant un "syndrome de chevauchement asthme-BPCO", les CSI constituent le traitement initial de premier choix.

Dans le syndrome de chevauchement asthme-BPCO (ACOS), le patient présente à la fois les caractéristiques cliniques d'asthme et de BPCO. Les patients atteints d'ACOS présentent des antécédents d'asthme, une variabilité importante des symptômes et/ou une réversibilité significative de l'obstruction des voies respiratoires. Le tableau clinique du syndrome ACOS est hétérogène, avec des étiologies et des caractéristiques biologiques différentes.

GOLD 2017 est conforme à la recommandation sur le diagnostic et la prise en charge du "syndrome de chevauchement asthme-BPCO" rédigée conjointement par GINA et GOLD⁹. On y signale que la prise en charge de ces patients est très peu étayée. La place importante accordée aux CSI chez ces patients découle de l'extrapolation de l'effet positif observé avec les CSI sur la morbidité et la mortalité chez les patients asthmatiques. Comme dans l'asthme, il est déconseillé de traiter un "syndrome de chevauchement asthme-BPCO" par un LABA en monothérapie.¹⁰

3. Quelle est la place de la trithérapie "LABA+LABA+CSI"?

D'après GOLD 2017, la trithérapie (LABA+LABA+CSI) a une place chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbation élevé, lorsqu'un traitement par un LABA+LABA ne suffit pas à diminuer les exacerbations. Les preuves concernant la trithérapie révèlent un bénéfice sur certains critères d'évaluation (tels que le VEMS, la qualité de vie), mais on doute de l'impact clinique de cet effet, et davantage d'études sont nécessaires concernant l'effet sur les exacerbations sévères et la mortalité.

D'après GOLD 2017, la trithérapie (LABA+LABA+CSI) a une place chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbation élevé (groupe D) lorsqu'un traitement par un LABA+LABA ne suffit pas à diminuer les exacerbations, mais davantage de données sont nécessaires pour pouvoir évaluer le bénéfice lié à la trithérapie.

- D'après une *Cochrane Review* (2016)¹¹ (non intégrée dans GOLD 2017) l'ajout d'une association fixe CSI+LABA au tiotropium entraîne une amélioration de la qualité de vie (mesurée à partir du questionnaire SGRQ) et une amélioration du VEMS par rapport au tiotropium en monothérapie, mais on peut douter de l'impact clinique des effets observés (diminution du score sur le SGRQ de 3,46 unités, alors que la « différence minimale cliniquement importante » est fixée à 4 unités). Les données disponibles ne permettent pas de conclure au bénéfice de la trithérapie en termes de mortalité, d'hospitalisations ou d'exacerbations. La trithérapie n'était pas plus fréquemment associée à des effets indésirables (telle la pneumonie) que le tiotropium en monothérapie. Il n'est pas toujours clair dans quelle mesure les patients inclus dans les études correspondent au groupe cible de la trithérapie selon GOLD (groupe D).
- La trithérapie (LABA+LABA+CSI) a été évaluée sous forme d'une association fixe administrée par un système d'inhalation unique dans trois études récentes de grande taille: l'étude Trilogy¹² (intégrée dans GOLD 2017), l'étude Trinity¹³ et l'étude Tribute¹⁴ (publiées après la publication de GOLD 2017). Le risque d'exacerbation était un critère d'évaluation secondaire dans l'étude Trilogy, et un critère d'évaluation primaire dans les études Trinity et Tribute. L'incidence des "exacerbations modérées à sévères" était légèrement moins élevée dans le groupe de la trithérapie que dans les groupes témoins (LABA+CSI dans l'étude Trilogy; LABA dans l'étude Trinity; LABA+LABA dans l'étude Tribute): par an et par 10 patients, environ 1 exacerbation modérée à sévère de moins.

- L'étude Trilogy, une étude randomisée sur 52 semaines, a inclus des patients atteints de BPCO ayant présenté au moins une exacerbation modérée à sévère durant l'année écoulée (VEMS en moyenne à 37 % de la valeur prédite). L'effet positif sur le VEMS (critère d'évaluation primaire) ne se traduisait pas par un effet positif sur la dyspnée (également un critère d'évaluation primaire). Le risque d'exacerbation était un critère d'évaluation secondaire. Le nombre "d'exacerbations modérées à sévères" était de 0,41/patient/an dans le groupe "béclométasone+formotérol+glycopyrronium", contre 0,53/patient/an dans le groupe "béclométasone+formotérol" (statistiquement significatif). Une pneumonie a été observée chez 3 % des patients dans les deux groupes.
- L'étude Trinity, une étude randomisée sur 52 semaines, a inclus des patients atteints de BPCO ayant présenté au moins une exacerbation modérée à sévère durant l'année écoulée (VEMS en moyenne à 37 % de la valeur prédite). Le risque d'exacerbation était un critère d'évaluation primaire. Le nombre "d'exacerbations modérées à sévères" était de 0,46/patient/an dans le groupe "béclométasone+formotérol+glycopyrronium" (association fixe), contre 0,57/patient/an dans le groupe traité par le tiotropium (statistiquement significatif). On n'a pas observé de différences entre le groupe traité par trithérapie administrée par un système d'inhalation unique, et le groupe ayant reçu une association fixe de "béclométasone+formotérol" plus du tiotropium administré par un autre inhalateur. Des cas de pneumonie ont été rapportés chez 2 % des patients dans les groupes traités par la trithérapie, contre 1 % des patients dans le groupe traité par le tiotropium.
- L'étude Tribute, une étude randomisée sur 52 semaines, a inclus des patients atteints de BPCO ayant présenté au moins une exacerbation modérée à sévère durant l'année écoulée (VEMS en moyenne à 37 % de la valeur prédite). Le nombre "d'exacerbations modérées à sévères" (critère d'évaluation primaire) était de 0,50/patient/an dans le groupe "béclométasone+formotérol+glycopyrronium", contre 0,59/patient/an dans le groupe traité par "indacatérol+glycopyrronium" (statistiquement significatif). Des cas de pneumonie ont été rapportés chez 4 % des patients dans le groupe traité par trithérapie, et chez 4 % des patients dans le groupe traité par l'association "LAMA+LABA".

4. Quelle est la place des macrolides en traitement continu ?

La place d'un traitement continu par des macrolides chez les patients atteints de BPCO est très limitée. La posologie et la durée de traitement optimales ne sont pas claires et on ne sait pas quel groupe cible bénéficierait le plus du traitement. Le risque d'émergence de bactéries résistantes reste en outre préoccupant.

Selon GOLD 2017, un macrolide (l'azithromycine étant la mieux documentée, par des études d'une durée de 1 an) est à envisager chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbation élevé (groupe D) lorsque des exacerbations surviennent toujours malgré une trithérapie par LAMA+LABA+CSI. Il s'agit donc d'une population très limitée des patients atteints de BPCO. On souligne que la décision d'instaurer un traitement par un macrolide doit toujours prendre en compte le risque de développement de résistance bactérienne. GOLD s'appuie pour cela sur une *Cochrane Review* (2013)¹⁵ et une méta-analyse parue dans *PLoS One* (2015).¹⁶

Il ressort de la *Cochrane Review* et de la méta-analyse parue dans *PLoS One* que l'utilisation en continu d'un macrolide (la plus grande étude concerne l'azithromycine à 250 mg p.j. pendant 1 an) en plus du traitement habituel chez les patients présentant une BPCO sévère, a un effet positif sur le risque d'exacerbations, mais ceci au prix d'effets indésirables (effets indésirables gastro-intestinaux, troubles auditifs) et d'une résistance bactérienne accrue. On n'a pas observé d'effet sur le taux d'hospitalisation ou de mortalité. L'impact d'une utilisation en continu de macrolides sur le développement de bactéries résistantes constitue un sujet de préoccupation majeur dans toutes les publications. En outre, la posologie et la durée de traitement optimales ne sont pas claires et on ne sait pas quel groupe cible bénéficierait le plus d'un tel traitement.

Place de l'oxygénothérapie chronique

- Chez les patients présentant une hypoxémie sévère au repos ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ (7,3 kPa)), l'oxygénothérapie chronique (> 15 heures par jour) prolonge la survie. D'après GOLD, l'oxygénothérapie chronique est indiquée chez ces patients.
- Chez les patients présentant une BPCO stable et une désaturation modérée en oxygène au repos (SaO_2 mesurée par oxymétrie de pouls 89 à 93%) ou après l'effort (test de marche de 6 minutes; $\text{SaO}_2 \geq 80\%$ pendant au moins 5 min. et < 90% pendant au moins 10 sec.), une étude randomisée rigoureuse n'a pas montré d'effet avec l'oxygénothérapie chronique sur la survie ou le taux d'hospitalisation, ni sur les autres critères d'évaluation tels que la qualité de vie, les exacerbations de BPCO, l'anxiété, la distance de marche en 6 minutes... Les patients ont été suivis pendant 1 à 6 ans. ¹⁷ Chez de tels patients, l'oxygénothérapie chronique ne doit donc, selon GOLD, pas être prescrite en routine.

BPCO chez les personnes âgées: veiller au bon usage de l'inhalateur

La complexité de la thérapie par inhalation est encore plus difficile à gérer chez les personnes âgées en raison des modifications de leur aptitude physique et de troubles cognitifs éventuels. Il est essentiel de veiller à choisir un système d'inhalation adéquat et de répéter périodiquement les instructions de bon usage du (ou des) inhalateur(s).

L'administration d'un médicament à inhaler est complexe et souvent mal faite. Les modifications de l'aptitude physique (moins de force dans les mains, diminution de la puissance des muscles respiratoires, baisse de la coordination, déficience visuelle ...) et les troubles cognitifs qui surviennent fréquemment chez les personnes âgées peuvent encore augmenter davantage le risque d'erreurs. Le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* propose 10 astuces pour mener avec succès un traitement par inhalation chez les personnes âgées de plus de 65 ans atteints de BPCO.¹⁷ Plusieurs astuces concernent les inhalateurs et le bon usage de ceux-ci.

- *Choisir une forme d'administration adaptée au patient.*
 - Avec un inhalateur de poudre sèche, il est nécessaire d'avoir une puissance suffisante des muscles respiratoires.
 - Un aérosol exige suffisamment de force dans les mains. Vu sa complexité d'usage, un aérosol sans chambre d'expansion n'est pas recommandé chez les personnes âgées: on utilisera de préférence un aérosol avec chambre d'expansion ou un système actionné par la respiration.
- *Veiller à ce que chaque patient ne doive utiliser qu'un seul type d'inhalateur.* Lorsqu'un traitement par des médicaments de différentes classes s'avère nécessaire, une association fixe peut être envisagée. Cela améliorera probablement l'observance thérapeutique et le bon usage de l'inhalateur.
- *Donner - et répéter périodiquement - les instructions d'inhalation.* Un support visuel et une démonstration pratique sont à préférer, et ce de manière répétée. Le site Web <https://www.bvp-sbp.org/index.php/fr/members-corner/actualites/127-videos/208-ellipta-fr> (Société Belge de Pneumologie, proposant des films d'instruction en français et en néerlandais) peut être utile tant pour les patients que pour les soignants.
- *Apporter les médicaments à inhaler à chaque consultation.* Ceci permet de vérifier si le patient utilise la bonne technique d'inhalation, si les chambres d'expansion sont correctement nettoyées et si tous les médicaments prescrits sont utilisés. Le pharmacien peut également jouer un rôle important à cet égard.

Liste des abréviations utilisées / glossaire

- ACOS (*Asthma-COPD overlap syndrome*) : syndrome de chevauchement asthme-BPCO.
- BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ou *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*
- VEMS : FEV₁ (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) = le volume expiratoire maximal par seconde = la quantité d'air qui peut être expirée avec force en une seconde après une inspiration maximale.
- FVC (*Forced Vital Capacity*) : la capacité vitale forcée = la quantité totale d'air qui peut être expirée avec force après une inspiration maximale.
- GOLD: *Global initiative for chronic obstructive lung disease*
- CSI: corticostéroïde inhalé
- LABA: *long acting beta₂-agonist* (bêta₂-agoniste à longue durée d'action).
- LAMA: *long acting muscarinic antagonist* (anticholinergique à longue durée d'action).
- LAMA: *Long acting muscarinic antagonist* (anticholinergique à longue durée d'action).
- SABA: *Short acting β₂-agonist* (bêta₂-agoniste à courte durée d'action).
- SAMA: *short acting muscarinic antagonist* (anticholinergique à courte durée d'action).

Sources spécifiques

1 Global Initiative for Chronic Obstructive Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of BPCO – 2017. Sur <http://goldcopd.org/gold-reports/>

2 Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (INAMI). Réunion de consensus « L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte » (11/05/17) <http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>

- étude de la littérature, sur http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_litterature_20170511.pdf
- Rapport du jury (texte long), sur http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20170511.pdf

3 Chong J, Karner C en Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. (doi:10.1002/14651858.CD009157.pub2.)

- 4 Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. doi:10.1002/14651858.CD008989.pub3.
- 5 An update on LAMA/LABA combinations for COPD. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:8-12 (doi:10.1136/dtb.2017.1.0451)
- 6 Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD. *Geneesmiddelenbulletin* 2016;50:15-21, via <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/combinatiepreparaten-van-luchtwegverwijders-voor-de-behandeling-van-copd/>
- 7 Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.
- 8 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for BPCO. *New Engl J Med* 2016;374:2222-34 (doi:10.1056/NEJMoa1516385), avec éditorial: Donohue JF. Another choice for prevention of BPCO exacerbations. *New Engl J Med* 2016;374:2284-6 (doi:10.1056/NEJMe1604444)
- 9 Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Updated april 2017. Via <http://goldcopd.org/gold-reports/en/http://ginasthma.org/>
- 10 Redefining the overlap of asthma and COPD. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:81-84 (doi:10.1136/dtb.2017.7.0505)
- 11 Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD008532. (doi: 10.1002/14651858.CD008532.pub3.)
- 12 Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X)), avec commentaire: Calverley PMA. BPCO therapy: if two is good, is three better? *Lancet* 2016;388:937-8 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31464-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31464-7))
- 13 Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)), met commentaar: Fabbri LM, Roversi S en Beghé B. Triple therapy for symptomatic patients with COPD. *Lancet* 2017;389:1864-5 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30567-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30567-6))
- 14 Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet online* op 2/2/18 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)), met commentaar: Agusti A. Filling the gaps in COPD: the TRIBUTE study. *Lancet online* op 2/2/18 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30252-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30252-6))
- 15 Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD009764. (doi:10.1002/14651858.CD009764.pub2.)
- 16 Ni W, Shao X, Cai X, Wei C et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0121257 (doi:10.1371/journal.pone.0121257. eCollection 2015.)
- 17 The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *New Engl J Med* 2016;375:1617-28 (doi:10.1056/NEJMoa1604344), met editoriaal: Ekström M. Clinical usefulness of long-term oxygen therapy in adults. *New Engl J Med* 2016;375:1617-28 (doi:10.1056/NEJMe1611742)
- 18 Kreemer FJ, Bischoff EW, Heijdra YF et al. Stand van zaken. COPD bij ouderen succesvol behandelen: 10 tips. *Ned Tijdschr v Geneesk* 2016;160:D500

Fiches de transparence: mise à jour

TDAH

- L'usage de **stimulants centraux** chez les adultes atteints du TDAH reste trop peu étayé. Les données suggérant que la **bupropione** serait associée à un effet positif sur les symptômes du TDAH chez l'adulte doivent être confirmées.
- Dans une étude observationnelle, une incidence accrue de tentatives de suicide a été constatée chez les patients sous **méthylphénidate**, mais on doute qu'il y ait un lien de causalité.

– Concernant le méthylphénidate chez l'adulte atteint du TDAH, une *Cochrane Review* parue en 2014 a été éliminée en 2016 de la *Cochrane library*¹, suite à des commentaires critiques au sujet des conclusions trompeuses. La *Review* exprimait un haut degré de confiance ("high confidence") dans les preuves disponibles, malgré les nombreuses limites méthodologiques des études incluses (notamment durée très courte des études, nombre réduit de patients, notification sélective des résultats des études, levée de l'aveugle). Des études randomisées de bonne qualité sont nécessaires, dont la durée de suivi soit suffisamment longue, avant de pouvoir se prononcer sur l'utilité des stimulants centraux (et d'autres médicaments) chez l'adulte atteint du TDAH.

– La bupropione, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, apparentée aux amphétamines, pourrait être utile selon certains auteurs chez les adultes atteints du TDAH ayant des contre-indications aux stimulants centraux (tels que les adultes abusant de substances, anxieux ou dépressifs)². Toutefois, ce groupe de patients ayant généralement été exclu des études disponibles sur la bupropione, on ne peut que se prononcer sur l'effet chez les patients sans comorbidité. D'après les résultats d'une *Cochrane Review* (2017, 6 RCT, n= 438), la bupropione aurait un effet positif sur les symptômes du TDAH, mais les données sont de faible qualité ². Toutes les études étant de courte durée (10 semaines maximum), il n'est pas possible de se prononcer sur l'effet à long terme.

– Une étude observationnelle de grande taille, menée à Hong Kong (n=25.629) (âge entre 6 et 25 ans), dans laquelle les patients étaient leurs propres témoins, s'est penchée sur la question de savoir si les tentatives de suicide étaient plus fréquentes durant les périodes de traitement au méthylphénidate que durant les périodes sans méthylphénidate ^{3,4}. Le risque était près de 4 fois plus élevé dans les trois premiers mois de traitement au méthylphénidate que dans les périodes durant lesquelles le méthylphénidate n'était pas prescrit. Selon les auteurs de l'étude, rien n'indique un lien de causalité. Une explication possible serait que, lors des périodes sans traitement, le patient consulte plus facilement le médecin au moment d'éprouver des problèmes, et que le médecin (ré-)instaure alors plus rapidement un traitement par méthylphénidate pour y répondre. Dans l'attente de plus de données, il convient d'être particulièrement vigilant au moment d'instaurer un traitement au méthylphénidate et d'assurer un suivi rigoureux du patient.

Anxiété

- **Phobie sociale.** Chez les enfants souffrant de phobie sociale, la thérapie cognitivo-comportementale s'avère au moins aussi efficace que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), du moins à court terme. On ne dispose pas de résultats à long terme. Il ressort d'une *Cochrane Review* révisée (2017) sur la pharmacothérapie chez les adultes atteints de phobie sociale, que les preuves d'efficacité sont de faible qualité.
- **Trouble panique.** Dans une *Cochrane Review* (2016), aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les benzodiazépines et les antidépresseurs chez l'adulte (au sein de la même classe ou entre les différentes classes). Une autre *Cochrane Review* (2016) n'a pas observé de différence d'efficacité, dans cette population de patients, entre la psychothérapie (principalement thérapie cognitivo-comportementale) et les traitements médicamenteux de tout type, du moins à court terme. On ne dispose pas de résultats à long terme.

– Une méta-analyse incluait deux études randomisées ayant comparé 12 semaines de thérapie cognitivo-comportementale avec 12 semaines de traitement par fluoxétine ou sertraline (dans les deux cas à raison de 40 mg/j) chez des enfants atteints de phobie sociale⁵⁻⁷. La thérapie cognitivo-comportementale s'avérait au moins aussi efficace que les ISRS et aboutissait plus fréquemment à une rémission. Des études observant une plus longue durée de suivi sont nécessaires.

– Les résultats d'une nouvelle *Cochrane Review* (2017) sur l'effet de la pharmacothérapie chez les adultes atteints de phobie sociale confirment les conclusions d'une *Cochrane Review* précédente (2004) sur l'efficacité des antidépresseurs dans cette indication, mais on précise que les preuves sous-jacentes sont de faible voire de très faible qualité. Les ISRS se sont avérés efficaces en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire "réponse thérapeutique", mais ils sont également plus souvent arrêtés que le placebo en raison d'effets indésirables. On a pu démontrer que la venlafaxine améliorait les symptômes anxieux, mais elle n'était pas associée à une réponse thérapeutique plus fréquente selon une échelle d'évaluation globale (*Clinical Global Impression – Improvement Scale*). Par ailleurs, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était plus élevé avec la venlafaxine qu'avec le placebo⁸.

– Dans une autre *Cochrane Review* (2016), aucune différence n'a été observée entre les benzodiazépines et les antidépresseurs en ce qui concerne leur efficacité dans le trouble panique, selon des données de faible qualité (2 études auprès de 215 patients, RR = 0,99, IC à 95% 0,67 à 1,47). On n'a pas non plus relevé de différences d'efficacité en comparant séparément les "benzodiazépines versus ISRS" ou les "benzodiazépines versus antidépresseurs tricycliques (ATC)". Le taux d'abandon général semble plus élevé dans le groupe sous antidépresseurs (7 RCT, n=1.449, RR=1,64, IC à 95% 1,03 à 2,63), mais les données à ce sujet sont de très faible qualité. Aucune différence n'est observée entre les différentes benzodiazépines (2 RCT, n=209, durée des études de 6 à 8 semaines) ou entre les ISRS et les ATC (9 RCT, n=1.290, durée médiane des études : 10 semaines), que ce soit en termes d'efficacité ou en termes de taux d'abandon. De même, aucune différence d'efficacité n'est constatée, dans la *Cochrane Review* (2016), entre les différents ISRS (5 RCT, n=1.026, durée médiane des études : 12 semaines). La sertraline est associée à un taux d'abandon moins élevé que la paroxétine (2 études, n=546, RR=0,74, IC à 95% 0,55 à 0,99) mais, dans les autres études comparatives des différents ISRS, aucune différence n'est observée en termes de taux d'abandon⁹.

– Dans une nouvelle *Cochrane Review* (2016) concernant des adultes atteints du trouble panique (16 RCT, n=966), aucune différence n'est observée entre la psychothérapie (principalement techniques de thérapie cognitivo-comportementale) et les différents traitements médicamenteux étudiés (ISRS, ATC et benzodiazépines) en termes d'efficacité ou de taux d'abandon à court terme (durée médiane des études: 12 semaines). Aucune étude ne rapportait de résultats à long terme (6 mois ou plus)¹⁰.

Douleurs neuropathiques

- La place des **dérivés du cannabis** dans les douleurs neuropathiques reste peu claire.
- La place de l'**oxcarbazépine** dans la neuropathie diabétique n'est pas démontrée.
- La place du **tramadol** dans les douleurs neuropathiques n'est pas suffisamment étayée.

– Les résultats d'une *Cochrane Review* (2018) sur les dérivés du cannabis (plante de cannabis fumée, mais aussi tétrahydrocannabinol et cannabidiol, cannabinoïdes synthétiques et quelques autres), comparés avec un placebo, dans les syndromes douloureux neuropathiques, dressent un tableau contrasté. D'un côté, on constate une amélioration des critères d'évaluation de la douleur lorsque toutes les causes possibles de douleur neuropathique sont regroupées (*Numbers Needed to Treat* (NNT) de 11 pour une réduction d'au moins 30% de la douleur et NNT de 20 pour une réduction de la douleur d'au moins 50%). D'un autre côté, on observe également une augmentation du nombre d'effets indésirables (troubles neurologiques (*Number Needed to Harm* (NNH) de 3) et troubles psychiatriques (NNH de 10)). En ce qui concerne la neuropathie diabétique en particulier, des analyses séparées sont disponibles, portant sur le profil d'efficacité. Aucune différence significative n'a été constatée, sur aucun critère d'évaluation de la douleur, entre les dérivés du cannabis et le placebo¹¹. [Note: en Belgique, seule la spécialité Sativex®, contenant deux extraits de cannabis, est commercialisée, ayant comme seule indication la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques [voir Folia d'avril 2016 et document de l'AFMPS "FAQ Cannabis" (dernière mise à jour le 27/04/2018).]

– Une nouvelle *Cochrane Review* (2017) inclut 3 études ayant comparé l'oxcarbazépine avec un placebo chez des patients neuropathiques diabétiques, mais une seule étude, comportant des limites méthodologiques, rapportait des critères d'évaluation adéquats. Comparée au placebo, l'oxcarbazépine était associée chez un plus grand nombre de patients à une réduction d'au moins 50% de la douleur (NNT de 6 (IC à 95% 3 à 41)) ou à une réduction d'au moins 30% de la douleur (NNT de 6 (IC à 95% 3 à 114)). La réponse dans le groupe placebo était très élevée (près de 30% pour le critère d'évaluation "réduction d'au moins 30% de la douleur", contre 45% avec l'oxcarbazépine). Les effets indésirables étaient généralement légers à modérés, et survenaient plus fréquemment dans le groupe sous oxcarbazépine (NNH de 17 (IC à 95 % 11 à 42))¹². [Note: l'indication « neuropathie diabétique » ne figure pas parmi les indications mentionnées dans les RCP.]

– Une attention croissante est accordée à la place des opioïdes dans les douleurs chroniques (non cancéreuses). Dans une mise à jour récente d'une *Cochrane Review* (2017) sur le tramadol dans les douleurs neuropathiques chez l'adulte, le tramadol est associé à un bénéfice statistiquement significatif en termes de réduction de la douleur d'au moins 50% après 4 à 6 semaines (en comparaison avec un placebo), mais seules les douleurs cancéreuses neuropathiques et la polyneuropathie étaient étudiées à ce sujet, et non la neuropathie diabétique¹³. Les preuves étaient de faible voire très faible qualité (notamment courte durée des études, nombre réduit de patients, risque de biais). La durée des études n'est pas suffisante pour se faire une idée correcte des effets indésirables et des problèmes qui peuvent être liés à une utilisation prolongée de tramadol. En particulier dans les douleurs chroniques non cancéreuses, l'utilisation d'opioïdes exige de la prudence [voir Folia de septembre 2016 et février 2018].

Insomnie

- La **thérapie cognitivo-comportementale sur mesure** par internet donne de meilleurs résultats que l'information générale par internet chez les adultes atteints d'insomnie chronique.
- Aucun médicament n'a une utilité avérée en traitement adjuvant à l'**arrêt progressif de benzodiazépines**.

– D'après une étude randomisée (n=303), la thérapie cognitivo-comportementale sur mesure par internet (n=303), chez des adultes atteints d'insomnie chronique, est associée à de meilleurs résultats et des résultats plus durables que l'information générale sur le sommeil par internet^{14,15}. Un an après l'intervention, 57% des patients du groupe ayant bénéficié de l'intervention étaient en rémission selon l'*Insomnia Severity Index* (contre 27% dans le groupe ayant reçu une éducation générale en ligne) et 70% montraient une réponse (contre 43% dans le groupe ayant reçu une éducation générale en ligne). Comme dans toutes les études sur les interventions par internet, un biais de sélection est possible, parce que ce sont surtout les patients bien formés, familiarisés avec l'internet, qui seront disposés à essayer de telles interventions¹⁶.

– Une nouvelle *Cochrane Review* (2018) confirme le message de la Fiche de transparence: pour aucun médicament, il n'a été démontré de manière convaincante qu'il soit susceptible d'augmenter les chances de réussir l'arrêt progressif d'un traitement chronique par benzodiazépines, ou d'en diminuer les symptômes de sevrage¹⁷. Les études disponibles ont évalué un large éventail de médicaments (notamment des ATC, des ISRS, des antiépileptiques et le propranolol) et présentaient des limites méthodologiques. Les données disponibles ne suffisent pas pour pouvoir se prononcer sur le profil d'efficacité et d'innocuité des médicaments utilisés en traitement adjuvant à l'arrêt progressif des benzodiazépines, quels qu'ils soient.

Fibrillation auriculaire

- Lorsque l'**apixaban** est utilisé en prévention des complications thrombo-emboliques associées à la fibrillation auriculaire, il est conseillé dans le RCP de diminuer de moitié la dose habituelle de 2 x 5 mg/j, soit 2 x 2,5 mg/j, lorsque 2 des 3 critères suivants sont remplis : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg ou une créatinémie $\geq 1,5$ mg/dL. Aux patients ne répondant qu'à un seul de ces trois critères justifiant une réduction posologique, on conseille d'utiliser la dose normale. La question de savoir si le rapport bénéfice/risque de la dose réduite de 2 x 2,5 mg/j d'apixaban chez les patients répondant à 1 critère de réduction posologique serait meilleur que celui de la dose standard, reste sans réponse.
- Dans une récente mise à jour d'une *Cochrane Review* (2018) ayant comparé les **inhibiteurs du facteur Xa** (dont l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban) avec la **warfarine** dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, les inhibiteurs du facteur Xa sont associés à de meilleurs résultats, mais ces résultats doivent être interprétés avec une grande prudence et la différence en chiffres absolus est minime.
- La comparaison entre les **AOD (en tant que groupe)** et la **warfarine** chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant une insuffisance rénale modérée, n'établit aucune différence en ce qui concerne l'apparition d'hémorragies majeures, mais ces résultats ne peuvent pas être étendus aux patients dont la fonction rénale est plus mauvaise, ni simplement extrapolés à chaque AOD individuel.

– Lorsque l'apixaban est utilisé en prévention des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire, il est conseillé dans le RCP de diminuer de moitié la dose habituelle de 2 x 5 mg/j, soit 2 x 2,5 mg/j, lorsque 2 des 3 critères suivants sont remplis : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg ou une créatinémie $\geq 1,5$ mg/dL. Aux patients ne répondant qu'à 1 seul de ces 3 critères justifiant une réduction posologique, on conseille d'utiliser la dose normale. Cette recommandation posologique a également été appliquée dans l'étude ARISTOTLE, ayant comparé l'apixaban à la warfarine dans la fibrillation auriculaire. Cette stratégie n'est toutefois pas encore étayée par des preuves concluantes. Une nouvelle analyse de sous-groupe de cette étude évalue l'effet de l'apixaban à raison de 5 mg 2x/j chez les patients qui ne répondent qu'à 1 seul critère justifiant une réduction posologique¹⁸⁻²⁰. En comparaison avec les patients ne présentant aucun critère de réduction posologique, les patients répondant à 1 critère (n=3.966) présentaient un risque un peu plus élevé d'AVC/embolie systémique et d'hémorragie majeure. Lorsque l'apixaban à raison de 5 mg 2x/j est comparé avec la warfarine chez les patients répondant à 1 critère de réduction posologique, le risque d'AVC/embolie systémique s'avère comparable dans les deux groupes. Chez ces patients, le risque d'hémorragie majeure était plus faible avec l'apixaban qu'avec la warfarine. Il ne semble pas y avoir de différence manifeste entre les patients ne répondant à aucun ou à 1 seul critère de réduction posologique en ce qui concerne le profil d'efficacité et d'innocuité de l'apixaban, en comparaison avec la warfarine. Il n'est pas certain toutefois que ces résultats puissent être extrapolés à une population dont le profil de risque serait plus sévère que celui de la population incluse dans l'étude ARISTOTLE ou aux patients qui se trouvent à l'extrémité de l'un des critères de réduction posologique. La question de savoir si le rapport bénéfice/risque de la dose réduite de 2 x 2,5 mg/j d'apixaban chez les patients répondant à 1 critère de réduction posologique serait meilleur que celui de la dose standard, peut seulement être évaluée dans une étude qui compare les deux doses entre elles.

– Une *Cochrane Review* (2018, 13 RCT incluant au total 67.688 patients) ayant comparé les inhibiteurs du facteur Xa (dont l'apixaban,

l'édoxaban, le rivaroxaban) avec la warfarine dans la fibrillation auriculaire non valvulaire a été mise à jour récemment²¹. Les conclusions restent inchangées. Comparés à la warfarine, les inhibiteurs du facteur Xa diminuaient le risque d'AVC ou d'embolie systémique. Le risque d'hémorragies majeures pourrait être plus faible avec les inhibiteurs du facteur Xa. Les études incluses étaient toutefois très hétérogènes. Les inhibiteurs du facteur Xa étaient moins souvent associés à des hémorragies intracrâniennes que la warfarine. Le taux de mortalité était également moins élevé avec les inhibiteurs du facteur Xa. Ces résultats positifs doivent toutefois être interprétés avec une certaine réserve, notamment parce que les données d'une partie des patients manquent. Par ailleurs, les différences absolues de risque entre les inhibiteurs du facteur Xa et la warfarine s'avéraient tout à fait minimes, ce qui remet en question la pertinence clinique de ces résultats. Cette méta-analyse a évalué les divers inhibiteurs du facteur Xa ensemble (les doses, formes d'administration, populations de patients et la durée des études étant différentes) et a trouvé des résultats hétérogènes. Ces résultats ne peuvent donc pas être simplement extrapolés à chaque inhibiteur du facteur Xa individuel.

– Une nouvelle *Cochrane Review* (2017, 5 RCT incluant au total 12.545 patients) a comparé les AOD avec la warfarine en prévention des complications thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et d'une insuffisance rénale modérée à sévère^{22,23}. Cinq études, portant au total sur 12.545 patients, ont été incluses. Les études ont évalué l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban. 97% des patients présentaient une insuffisance rénale modérée, la clairance de la créatinine se situant entre 30 et 50 ml/min. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les AOD et la warfarine en ce qui concerne le risque d'AVC et d'embolie systémique, ni en ce qui concerne l'hémorragie majeure. Les différentes études étaient toutefois hétérogènes. Comme dans la population générale, le risque d'hémorragie intracrânienne s'avérait plus faible avec les AOD qu'avec la warfarine. Les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence. Il n'est pas recommandé de les extrapoler aux patients dont la fonction rénale est plus mauvaise (<30 ml/min) et il n'est pas possible de les extrapoler simplement à chaque AOD individuel.

Obésité, zona

Aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée sur ces sujets.

Sources

- 1 Boesen K, Saiz LC, Erviti J, et al. The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evidence Based Medicine* 2017;22:143-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537554/pdf/ebmed-2017-110716.pdf>.
- 2 Verbeeck W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, et al. Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD009504.pub2/asset/CD009504.pdf?v=1&t=j8ub4mpq&s=bde57769a48bc3fb02802a594e74d2cccd0c869>.
- 3 Orciari A. Methylphenidate - suicide link doesn't appear causal. *Physician's First Watch* 2017, July 27.
- 4 Man KC, Coghill D, Chan EW, et al. Association of risk of suicide attempts with methylphenidate treatment. *JAMA Psychiatry* 2017, July 26. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2183>.
- 5 Wang Z, Whiteside SH, Sim L, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2017, August 31. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3036>.
- 6 Joffe A. Cognitive-behavioral therapy vs. medication for childhood anxiety. *NEJM J Watch* 2017, September 12.
- 7 Wang PDZ, Whiteside PDLPS, Sim PDLPL, et al. Anxiety in children. Comparative Effectiveness Review No. 192. Agency for Healthcare Research and Quality 2017.
- 8 Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD001206.pub3/asset/CD001206.pdf?v=1&t=ja3y18ax&s=5c1a6d48761013d4a36c1f2bcab9c6fae7e30ed2>.
- 9 Bighelli I, Trespici C, Castellazzi M, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011567, Sep 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618521>.
- 10 Imai H, Tajika A, Chen P, et al. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011170, Oct 12. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730622>.
- 11 Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. url: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/abstract;jsessionid=C6EFB252565E46FDEB472F6E9A77DF62.f04t01>.
- 12 Zhou M, Chen N, He L, et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD007963, Dec 2. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007963.pub3/asset/CD007963.pdf?v=1&t=jcg45zxd&s=ac3ddb13c82eb44d6a1c8c91e2dbfe299a9dd851>.
- 13 Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD003726.pub4/asset/CD003726.pdf?v=1&t=j5i0m27h&s=adce8fa763b3c8f32c2a76c0780532a4abf50699>.
- 14 Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a web-based cognitive behavior therapy for insomnia intervention with 1-year follow-up: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;74:68-75, Jan 01. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902836>.
- 15 Dubovsky S. Treat yourself for insomnia on the web. *NEJM Journal Watch* 2016, Dec 12. Comment on: Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a Web-Based Cognitive Behavior Therapy for Insomnia Intervention With 1-Year Follow-up: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016, Nov 30.
- 16 Krystal AD, Prather AA. Should internet cognitive behavioral therapy for insomnia be the primary treatment option for insomnia?: Toward getting more SHUTi.

JAMA Psychiatry 2016, Nov 30. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902827>.

17 Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. url: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011481.pub2>.

18 Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiology 2016;1:673-81. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1829>.

19 Chevalier P. Intérêt de l'apixaban en cas de FA à la dose de 5 mg 2 fois par jour en cas d'âge $\geq$ 80 ans, de poids $\leq$ 60 kg ou de créatininémie $\geq$ 1,5 mg/dL. Minerva Online 2017. Comment on: Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2016;1:673-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.1829.

20 Chevalier P. Nut van apixaban aan een dosis van 5 mg tweemaal per dag bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een hogere leeftijd, een laag lichaamsgewicht of een hoog creatininegehalte. Minerva Online 2017, 15/06/2017. Comment on: Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2016;1:673-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.1829.

21 Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:Cd008980, Mar 6. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509959>.

22 Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017. url:

<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD011373.pub2/asset/CD011373.pdf?v=1&t=ja3xw1c9&s=87074cd32b05d534cc1a0ca90d56473673a8c65d>

23 Patel T, Patel V. Review: Doacs reduce intracranial hemorrhage more than warfarin in af with ckd. Annals of Internal Medicine 2018;168:JC18. url: <http://dx.doi.org/10.7326/ACPJC-2018-168-4-018>.

Bon à savoir

Changement de la pipette doseuse du paracétamol sirop 160 mg/5 ml (Perdolan®)

En concertation avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), la firme du paracétamol sirop 160 mg/5 ml (Perdolan® sirop enfants 32 mg/ml) a diffusé auprès des professionnels de la santé une *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) ¹ concernant la nouvelle pipette doseuse incluse dans le conditionnement. Ce changement fait suite aux recommandations de l'AFMPS concernant le bon usage du paracétamol. ²

La nouvelle pipette doseuse de Perdolan® sirop est graduée différemment, mesurant ainsi une dose plus élevée de paracétamol par kg, à savoir **15 mg/kg** (auparavant: 10 mg/kg). Ceci signifie (pour les patients ne présentant aucun facteur de risque d'atteinte hépatique ou d'insuffisance rénale) qu'avec cette nouvelle pipette, une dose peut être administrée **maximum 4 fois par jour** (auparavant 6 fois par jour), avec 6 heures d'intervalle entre 2 administrations [voir Folia de février 2018]. Si nécessaire, selon la firme, une nouvelle dose peut déjà être administrée après un intervalle minimum de 4 heures, sans dépasser la limite maximale de 4 administrations par jour. **La dose journalière maximale reste de 60 mg/kg/jour**. La composition et la concentration du sirop restent inchangées. Pendant 1 an, l'emballage portera la mention "Nouveau dosage".

Trois sirops de paracétamol sont actuellement commercialisés (voir tableau); jusqu'à épuisement du stock des anciens conditionnements de Perdolan®, 4 sirops circuleront sur le marché. Perdolan® ("Nouveau dosage") et Dafalgan® sirop dispensent chacun, avec leur système de dosage spécifique, 15 mg/kg (max. 4x/j). L'ancien conditionnement de Perdolan® sirop dispense 10 mg/kg avec son système de dosage (max. 6x/j). Avec Paracetamol Teva® sirop, il revient au patient d'aspirer le volume souhaité dans la seringue doseuse, à l'aide d'un tableau indicatif poids corporel – volume sirop mentionné dans le RCP et dans la notice destinée aux patients ; ce tableau indicatif est calculé en fonction d'une posologie de 15 mg/kg, max. 4x/j.

Le CBIP souhaite souligner que, d'une manière générale, il n'y a pas de préférence thérapeutique à avoir pour 4 administrations par jour à 15 mg/kg, par rapport à 6 administrations par jour à 10 mg/kg [voir Posologie encadrée dans le Répertoire au point 8.2.1. Paracétamol]; cette évaluation peut se faire pour des raisons d'ordre pratique, par exemple pour pouvoir limiter la fréquence d'administration.

Pour éviter les erreurs, il est important que le pharmacien mentionne des consignes posologiques claires sur l'emballage du sirop de paracétamol au moment de le délivrer, en conformité avec le système de dosage fourni dans l'emballage, et signale au patient les différences au niveau des pipettes doseuses de Perdolan®.

Nom de marque	Concentration	Système de dosage	Dosage
Perdolan® enfants "Nouveau dosage"	160 mg / 5 ml	Pipette doseuse de 6 ml à graduations de 1 kg, allant de 0 à 13 kg	Selon le poids, doser à 15 mg/kg, avec un intervalle de 6 h (si nécessaire, intervalle minimum de 4 h), max 4x/j
Dafalgan® pédiatrie	150 mg / 5 ml	Système doseur de 8 ml à graduations de 1 kg, allant de 4 à 16 kg	idem
Paracetamol Teva®	200 mg / 5 ml	Seringue doseuse de 5 ml à graduations de 0.25 ml, sans mention de poids corporel	Volumétrie: voir tableau dans la notice ou le RCP, calculé en fonction d'une posologie de 15 mg/kg, à 6 h d'intervalle, max. 4x/j
Perdolan® enfants "ancien" (jusqu'à épuisement du stock)	160 mg / 5 ml	Pipette doseuse de 5ml à graduations de 1 kg, allant de 0 à 16kg	Selon le poids, doser à 10mg/kg, avec un intervalle de 4h, max. 6x/j

Sources spécifiques

1 DHPC 13 avril 2018 « Communication directe aux professionnels de la santé - Nouveaux dosages pour PERDOLAN enfants 32 mg/ml sirop en accord avec les lignes directrices de l'AFMPS pour le paracétamol »

https://www.afmps.be/sites/default/files/content/dhpc_perdolan_sirup_fr_-_website.pdf)

2 Lignes directrices de l'AFMPS concernant le bon usage du paracétamol

<https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/paracetamol%20lignes%20directrices.docx>

voir aussi: https://www.afmps.be/fr/news/news_paracetamol_lignesdirectrices_2014_07

Informations récentes mai 2018

Nouveautés en oncologie

- lenvatinib

Suppressions

- canrénoate
- nisoldipine
- naloxéfol
- didanosine
- bisoxatine
- siméprévir
- perméthrine

Autres modifications

- remboursement des quinolones
- cilazapril

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en oncologie

lenvatinib

Le lenvatinib (**Lenvima**® ▼; chapitre 13.7.) est un inhibiteur des tyrosines kinases qui a pour indication le carcinome thyroïdien différencié de l'adulte, localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif. Dans une étude versus placebo, le délai avant une aggravation radiologique (*progression-free survival*) était de 18 mois pour les patients sous lenvatinib versus 3,6 mois pour les patients sous placebo. La mortalité n'était pas diminuée dans le groupe sous lenvatinib. Les effets indésirables sont fréquents (>30%). Ils consistent en des troubles gastro-intestinaux, diminution de l'appétit et perte de poids, fatigue, protéinurie, hypertension artérielle, céphalées, stomatite, dysphonie, syndrome main-pied. Des effets indésirables rares mais graves ont été rapportés: insuffisance rénale cardiaque ou hépatique, thromboses, hémorragies et encéphalopathies. Le lenvatinib peut provoquer un allongement de l'intervalle QT. Il doit être pris à la dose de 24mg/j. En cas d'effets indésirables, la posologie peut être diminuée ou le traitement interrompu provisoirement. Du matériel RMA est à disposition des professionnels de la santé. Le prix pour un mois de traitement est de 4.950€^{1,2,3}

Suppressions

canrénoate

Le canrénoate (**Soldactone**®, chapitre 1.4.2.), un diurétique d'épargne potassique dont l'indication est l'hyperaldostérionisme primaire, est retiré du marché. Il ne reste plus que 2 diurétiques d'épargne potassique en monothérapie sur le marché : l'éplérénone et la spironolactone. La spironolactone a aussi l'hyperaldostérionisme primaire comme indication.

nisoldipine

La nisoldipine (**Syscor**®, chapitre 1.6.1.), un antagoniste du calcium utilisé pour l'hypertension artérielle et l'angor, est retirée du marché.

naloxéfol

Le naloxéfol (**Moventig**®, chapitre 8.4.), un antagoniste des récepteurs aux opioïdes périphériques, est retiré du marché. Il n'était commercialisé que depuis mai 2017. Il était utilisé dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes, sans preuve d'efficacité supérieure par rapport aux laxatifs classiques.

didanosine

La didanosine (**Videx**®, chapitre 11.4.3.1.1.), un antirétroviral utilisé contre le VIH, est retiré du marché.

bisoxatine

La bisoxatine (**Wylaxine®**, chapitre 3.5.4.2.), un laxatif de contact, est retiré du marché. Les laxatifs de contact en usage chronique peuvent provoquer des troubles électrolytiques et une perturbation de la fonction rénale. Leur usage est déconseillé, en particulier chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale.

siméprévir

Le siméprévir (**Olysio®**, chapitre 11.4.5.), un médicament utilisé dans l'hépatite C chronique, est retiré du marché.

perméthrine

La perméthrine (**Nix®**, chapitre 15.1.5.), un médicament utilisé dans la pédiculose, est retiré du marché. Dans la pédiculose, la lotion de malathion à 0,5%, la diméticone et l'élimination mécanique par la "méthode du peigne mouillé" sont efficaces. La perméthrine existe encore en association avec le malathion, mais cette association est déconseillée en raison du risque de résistances et de toxicité. L'usage de médicaments en prévention de la pédiculose est inutile et déconseillé.

Autres modifications

remboursement des quinolones

Depuis le 1^{er} mai 2018, les **conditions de remboursement** changent pour les spécialités à usage oral contenant une **quinolone**: voir site Web de l'INAMI. Le remboursement est désormais octroyé sous des conditions plus strictes, et est soumis à l'autorisation du médecin conseil. Ce changement s'inscrit dans le cadre des mesures en faveur d'un usage plus rationnel des antibiotiques en Belgique, visant à freiner la surconsommation et à limiter ainsi le développement de résistances. Les instances telles que la BAPCOC et le CBIP s'efforcent depuis longtemps à promouvoir un usage rationnel des antibiotiques et un usage limité des quinolones, voir notamment Répertoire chapitre 11.1.5. et Folia octobre 2017.

cilazapril

Le cilazapril (**Inhibace®**, chapitre 1.7.1) est un IECA utilisé dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. La forme **cilazapril 0,5 mg est retirée du marché**, seule la forme à 5 mg reste disponible. La posologie conseillée pour l'hypertension artérielle est de 1,25 mg à augmenter éventuellement jusqu'à 5 mg par jour. Pour l'insuffisance cardiaque, le dosage initial est de 0,5 mg à augmenter jusqu'à 2,5 mg par jour. Les comprimés à 5 mg qui restent sur le marché ne sont donc pas adaptés pour initier un traitement pour l'insuffisance cardiaque ou pour un traitement d'entretien à faible dose.

Sources

- 1 EMA European public assessment report Lenvima® (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003727/human_med_001864.jsp&mid=WC0b01ac058001d124RMA)
- 2 La Revue Prescrire 2016 ; 36 : 398-893 à 895 : lenvatinib et cancers différenciés de la thyroïde
- 3 Australian Prescriber (<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/lenvatinib-for-thyroid-and-renal-cell-cancer>)

Acide valproïque et risque tératogène: mesures supplémentaires pour éviter l'exposition in utero

En raison du risque tératogène de l'acide valproïque, un certain nombre de mesures supplémentaires ont été prises au niveau européen pour éviter l'exposition in utero.^{1,2} Chez les femmes enceintes, l'acide valproïque est contre-indiqué, sauf dans les rares cas d'épilepsie pour lesquels aucun autre traitement n'est efficace. Chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, l'acide valproïque ne peut être utilisé que si des mesures de précaution strictes, dans le cadre d'un programme de prévention de la grossesse, sont respectées. Un avertissement concernant le risque tératogène figure désormais sur l'emballage des spécialités à base d'acide valproïque.

Comme discuté dans les Folia de mars 2015, les données disponibles montrent de manière consistante que l'acide valproïque, plus que d'autres antiépileptiques, augmente le risque de malformations congénitales (majeures); de plus, des données limitées suggèrent que l'acide valproïque, plus que d'autres antiépileptiques, peut influencer négativement le fonctionnement cognitif et augmenter le risque de troubles du comportement chez les enfants qui ont été exposés in utero.

Concernant le risque de malformations congénitales majeures, une mise à jour récente de l'analyse du registre de grossesses EURAP³ renforce la conclusion que ce risque est plus important pour l'acide valproïque que pour d'autres antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, topiramate), et que le risque de malformations congénitales est dose-dépendant.

- La fréquence de malformations congénitales majeures était la plus élevée pour:
 - acide valproïque > 650 mg p.j. : 11% (jusqu'à 25% pour des doses > 1.450 mg p.j.) ; pour des doses ≤ 650 mg p.j. une fréquence de 6% a été trouvée;
 - phénobarbital > 130 mg p.j. : 12%
 - carbamazépine > 700 mg p.j. : 7%
- La fréquence des malformations était la plus faible pour:
 - lamotrigine ≤ 325 mg p.j.: 2,5%
 - phénobarbital ≤ 80 mg p.j. : 3% (sur base d'expositions très limitées).

Des registres de grossesses tels que EURAP (*European and International Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy*) sont une source importante d'information, mais elles ont un certain nombre de limitations méthodologiques intrinsèques, comme l'absence de groupe témoin.

Malgré des mesures restrictives antérieures pour éviter l'exposition in utero à l'acide valproïque [voir Folia décembre 2014], il est apparu que l'acide valproïque est encore utilisé chez des jeunes filles et des femmes en âge de procréer, sans qu'elles aient été informées à temps et suffisamment du risque tératogène. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a donc récemment encore pris un certain nombre de mesures complémentaires pour éviter l'exposition in utero à l'acide valproïque.^{1,2}

Les nouvelles mesures de restriction de l'EMA concernant l'acide valproïque

- Concernant l'**indication "épilepsie"**:
 - *Femmes enceintes* : contre-indication, sauf dans les rares cas d'épilepsie pour lesquels aucun autre traitement n'est efficace, et moyennant un suivi strict spécialisé.
 - *Jeunes filles et femmes en âge de procréer* : à utiliser uniquement si des mesures de précaution strictes sont respectées (voir plus loin).
- Concernant les **indications "trouble bipolaire" et "prévention de la migraine"** [note: en Belgique, la prévention de la migraine n'est pas reprise comme indication dans le RCP]:
 - *Femmes enceintes*: contre-indication absolue.
 - *Jeunes filles et femmes en âge de procréer* : à utiliser uniquement si des mesures de précaution strictes sont respectées (voir plus loin).
- Les mesures de précautions strictes font désormais partie d'un **programme de prévention de la grossesse**, avec entre autres: une évaluation de la possibilité que la patiente tombe enceinte; un test de grossesse avant le début du traitement, et, si indiqué, pendant le traitement; fournir des informations concernant le risque tératogène et la nécessité d'une contraception pendant toute la période de traitement; au moins une fois par an, réévaluation du traitement, en parcourant avec la patiente un "*risk acknowledgement form*". Le programme doit pouvoir permettre aux patientes de comprendre parfaitement le risque tératogène et l'importance de la contraception.
- Du **matériel éducatif** revu pour les médecins et les patients sera mis à disposition (à consulter via le symbole sur le site du

CBIP). Une "**patient alert card**" jointe à l'emballage pourra être parcourue par le pharmacien avec le patient lors de la délivrance du médicament.

- Un **avertissement visuel** concernant le risque tératogène est apposé sur l'**emballage** des spécialités à base d'acide valproïque. **Note:** cette dernière mesure a déjà été prise en Belgique et un tel avertissement (texte + pictogramme) figure désormais sur tous les emballages des nouveaux lots de médicaments à base d'acide valproïque.

Sources spécifiques

1 Valproate Article-31 referral - New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. Via www.ema.europa.eu > Advanced document search > terme de recherche: "valproate", ou cliquez ici (23/03/2018)

2 More recommendations to minimise exposure to valproate in pregnancy. DTB 2018:56;39-40 (doi: 10.1136/dtb.2018.4.0607)

3 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol 2018, early online op 18 april 2018 ([http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30107-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30107-8))

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.