Folia
Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER 2018

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Guide du KCE sur le traitement des douleurs lombaires et commentaire sur la place des analgésiques opioïdes

Dans la prise en charge des douleurs lombaires, les médicaments ne jouent qu'un rôle limité. Des AINS et des opioïdes peu puissants peuvent être utilisés à court terme, à condition de prendre les mesures de précaution nécessaires. Le paracétamol n'a pas d'efficacité démontrée dans les douleurs lombaires en général, mais peut parfois s'avérer la seule option envisageable en cas de contre-indications aux AINS et aux opioïdes.

Efficacité de l'idarucizumab (Praxbind®, l'antidote du dabigatran) en situation d'urgence

L'idarucizumab est un antidote efficace et à action rapide du dabigatran utilisé en cas de saignements graves ou d'intervention urgente, mais la neutralisation d'un traitement anticoagulant n'est pas sans danger.

Patients souffrant de douleurs dentaires: un groupe à risque important pour une intoxication accidentelle au paracétamol

Pour éviter la surconsommation et l'intoxication au paracétamol, il est essentiel de s'informer auprès du patient atteint de douleurs dentaires, dès le premier contact, de la quantité de paracétamol déjà prise.

INFORMATIONS RÉCENTES: janvier 2018

Nouveautés en première ligne

- buprénorphine (dispositif transdermique hebdomadaire)

Nouveautés en médecine spécialisée

- pitolisant
- glécaprévir + pibrentasvir
- acide désoxycholique

Nouveautés en oncologie

- cabozantinib

Suppressions

- noréthistérone
- ampicilline

PHARMACOVIGILANCE

Le PRAC recommande de retirer du marché le paracétamol à libération modifiée

Ce mois-ci dans les Folia

Ces derniers temps, le paracétamol est assez souvent en ligne de mire. En soi, ceci n'est pas tellement surprenant pour un médicament si souvent utilisé et très bon marché, qui ne peut donc pas souvent compter sur suffisamment de défenseurs pour soutenir la place qu'il mérite. Encore récemment, la place du paracétamol dans les douleurs liées à l'arthrose a été remise en question [voir Folia de novembre 2016]. Dans le présent numéro, nous abordons la prise en charge des douleurs lombaires, et là aussi, la place du paracétamol semble très limitée. La perception de la douleur est une donnée complexe, et les douleurs liées à l'arthrose ou les douleurs lombaires ne sont pas des concepts clairement définis avec un lien de causalité uniforme entre l'affection et la douleur, ou avec un mode de présentation fixe. Ceci entrave fortement les études sur l'efficacité des analgésiques dans ce groupe hétérogène de patients. Le traitement de la douleur ne se réduit certainement pas à sélectionner un analgésique, il convient également d'évaluer consciencieusement la possibilité/la nécessité/le souhait d'un traitement médicamenteux antidouleur, en plus du type de douleur, tout en prenant en compte les effets indésirables associés au médicament choisi. Même dans l'(auto-)gestion des douleurs dentaires, il importe d'être vigilant quant au risque d'intoxication au paracétamol. Le souhait de se débarrasser d'une douleur dentaire intense entraîne parfois une surconsommation d'analgésiques. Par ailleurs, le patient ne se rend pas toujours compte que plusieurs préparations peuvent contenir du paracétamol et qu'un surdosage peut s'avérer dangereux. À cela s'ajoute le fait que l'intoxication au paracétamol peut rester asymptomatique assez longtemps alors qu'elle nécessite une prise en charge immédiate. Le médecin (dentiste) et le pharmacien doivent donc être vigilant quant à l'intoxication potentielle d'un patient souffrant de douleurs (dentaires) intenses et qui a déjà pris plusieurs analgésiques.

Le présent numéro vous propose des informations plus détaillées sur cette problématique liée au paracétamol.

Guide du KCE sur le traitement des douleurs lombaires et commentaire sur la place des analgésiques opioïdes

Les douleurs lombaires sans pathologies sévères sous-jacentes disparaissent généralement spontanément. D'après le guide récent n° 287Bs[1] du KCE, le traitement des douleurs lombaires repose en premier lieu sur des interventions non pharmacologiques, encourageant l'exercice physique. La directive du KCE traite principalement de la prévention d'une évolution vers des douleurs lombaires chroniques, par une mobilisation rapide dans les limites de la douleur. Une prise en charge médicamenteuse n'est recommandée qu'en deuxième intention et est réservée au traitement de courte durée des douleurs lombaires. Le guide du KCE retient comme premier choix les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou, en cas d'intolérance aux AINS, un opioïde peu puissant (appelé auparavant "analgésique morphinique") éventuellement combiné au paracétamol. Selon le KCE, le paracétamol en monothérapie n'est pas suffisamment efficace dans les douleurs lombaires chez la plupart des patients, mais constitue parfois la seule option chez les patients (souvent plus âgés) chez qui les AINS et les opioïdes sont contre-indiqués.
Le CBIP partage les conclusions générales du rapport et constate qu'il existe actuellement peu de preuves sur l'utilisation d'analgésiques dans le traitement des douleurs lombaires, ou que leur rapport bénéfice/risque est souvent négatif. Dans l'ensemble du groupe de patients souffrant de douleurs lombaires, aucune efficacité n'a pu être constatée avec le paracétamol [voir Folia d'octobre 2014]. D'autre part, tant la place des AINS que des opioïdes dans le traitement des douleurs lombaires est limitée et/ou ne peut être justifiée que pour un traitement de courte durée, compte tenu de leurs effets indésirables. L'association fixe de paracétamol + tramadol n'a pas de sens.

Le KCE, Centre fédéral d'expertise des soins de santé, a publié en mai 2017 un "guide de pratique clinique pour les douleurs lombaires et radiculaires[a]".[1] Avec ce guide, le KCE souligne l'importance de la démédicalisation des douleurs lombaires et radiculaires sans pathologies sévères sous-jacentes. Des interventions médicamenteuses ne sont pas systématiquement recommandées : la prise en charge consiste tout d'abord à rassurer, encourager à effectuer des exercices et à reprendre le plus vite possible une activité normale. Les diverses interventions non médicamenteuses sont exposées en détail, et reposent essentiellement sur une démarche d'autogestion, qui consiste à apprendre à gérer soi-même la douleur, notamment en adaptant son style de vie (approche biopsychosociale). Lorsque des médicaments s'avèrent nécessaires, le premier choix en cas de douleurs lombaires aiguës et chroniques est un traitement de courte durée par un AINS. Les preuves étayant cette recommandation sont plutôt faibles, ce qui n'est pas sans importance vu le risque d'effets indésirables. Il n'est pas prouvé que les analgésiques opioïdes (appelés auparavant "analgésiques morphiniques") soient efficaces en cas de douleurs lombaires aiguës ou chroniques. Pourtant, selon l'opinion d'experts basée sur un consensus au sein du KCE, un opioïde peu puissant (tramadol ou codéine), éventuellement combiné au paracétamol, peut être envisagé comme deuxième choix pour un traitement très court chez le patient souffrant de douleurs lombaires aiguës et intolérant aux AINS. Selon le KCE, le paracétamol en monothérapie n'est pas suffisamment efficace chez la plupart des patients souffrant de douleurs lombaires, mais il est parfois la seule option chez les patients (souvent plus âgés) chez qui les AINS et les opioïdes sont contre-indiqués.

Le KCE estime que les antidépresseurs n'ont pas de place dans les douleurs lombaires aiguës. Seulement dans certaines formes de douleurs lombaires chroniques, les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ont une place limitée. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ne sont pas efficaces dans les douleurs lombaires chroniques.

Les antiépileptiques ne peuvent être proposés selon le KCE que dans le traitement des personnes atteintes de douleurs lombaires avec une composante neuropathique. Quant aux myorelaxants, ils n'ont aucune place dans les douleurs lombaires d'après le KCE.

Commentaire

- Le CBIP partage les conclusions générales du guide du KCE concernant l'efficacité des interventions médicamenteuses dans les douleurs lombaires : il existe en effet étonnamment peu d'études contrôlées sur cette pathologie pourtant si fréquente. A côté des preuves d'efficacité, il faut aussi tenir compte du profil d'innocuité de ces interventions médicamenteuses ; celui du paracétamol est bien évidemment nettement meilleur que celui des AINS ou des opioïdes. Dans le cas des douleurs lombaires non compliquées, l'accent est mis sur l'approche non médicamenteuse.
- A l'heure actuelle, il y a peu de preuves quant à l'utilisation d'analgésiques dans le traitement des douleurs lombaires et/ou leur rapport bénéfice/risque est souvent défavorable, en particulier dans le cas de douleurs lombaires chroniques. Le paracétamol n'est pas suffisamment efficace dans les groupes hétérogènes de patients souffrant de douleurs lombaires aiguës et chroniques, comme le révèle une méta-analyse[2]. Il convient de noter que cette méta-analyse se base uniquement sur 3 études sur les douleurs lombaires, dont l'étude PACE [voir Folia d'octobre 2014]. Les AINS peuvent induire une analgésie légère à court terme mais le risque d'effets indésirables doit être bien évalué [voir les Folia de novembre 2016]. Les opioïdes ne constituent pas un premier choix de traitement des douleurs lombaires aiguës; ils ont seulement une place dans les pathologies sévères en raison du risque d'effets indésirables et de dépendance. Dans le cas des douleurs lombaires chroniques, il n'y a pas suffisamment de preuves que l'utilisation prolongée d'opioïdes permette d'améliorer à long terme le contrôle de la douleur chronique, ni la fonction physique [voir les Folia de septembre 2016]
- Les antiépileptiques, la prégabaline et la gabapentine, qui sont parfois utilisés *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques, ne constituent pas une alternative bien fondée aux analgésiques classiques ou aux opioïdes car leur efficacité dans les douleurs lombaires n'est pas suffisamment étayée par des études de bonne qualité. Dans une étude récente, bien menée et contrôlée par placebo, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, les données, bien que limitées, montrent que la prégabaline n'est pas efficace dans les douleurs radiculaires aiguës ou chroniques.[3] Les données nationales en matière de prescription aux Etats-Unis révèlent toutefois que les antiépileptiques gabapentine et prégabaline sont de plus en plus prescrits (usage *off-label*) dans de nombreuses formes de douleurs. Ces antiépileptiques peuvent avoir une place limitée chez certains patients atteints de douleurs avec une composante neuropathique, mais des études plus approfondies sont nécessaires pour déterminer leur place exacte dans le traitement des douleurs lombaires.[4]
- Certains antidépresseurs tricycliques et la duloxétine (voir 10.3. Antidépresseurs) sont également utilisés dans la douleur neuropathique chronique [voir Fiche de transparence "Douleurs neuropathiques"].

Note : commentaire concernant les chiffres sur la consommation d'opioïdes

La consommation croissante des opioïdes, dans le monde entier, incite à la réflexion. En particulier aux Etats-Unis, on s'intéresse actuellement de près au problème de la dépendance et de la mortalité due aux opioïdes.[5] Dans les Folia de septembre 2016, nous écrivions que les chiffres sur la consommation d'opioïdes dans notre pays sont difficiles à interpréter vu qu'on ignore dans quelle proportion ils sont utilisés dans les douleurs non cancéreuses. A ce sujet, il est intéressant de noter qu'un rapport a été publié aux Pays-Bas, concernant la prescription d'opioïdes dans la pratique de médecine générale néerlandaise, par le *Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg* (NIVEL)[6]. Il en ressort une forte augmentation du nombre de prescriptions pour des opioïdes entre 2005 et 2015, principalement chez les personnes âgées (75 ans et plus). Cette augmentation s'explique par le nombre croissant de prescriptions pour les maux de dos, de cou et d'épaules, non pas pour les douleurs cancéreuses. On rapporte un nombre sextuplé de prescriptions d'opioïdes puissants, la plus forte augmentation concernait l'oxycodone. Les opioïdes peu puissants sont les plus fréquemment prescrits et leur nombre a doublé, le tramadol étant le plus fréquemment prescrit. La forte consommation de tramadol pourrait notamment s'expliquer par l'augmentation des douleurs chroniques dans une population vieillissante. Aux Etats-Unis aussi, le tramadol est de plus en plus fréquemment prescrit. Il a été suggéré que ceci pourrait être lié à la promotion commerciale intensive de ce médicament, ainsi qu'à la perception selon laquelle le tramadol rend moins dépendant, ce qui ne reflète pas la réalité.[7]

Les chiffres du NIVEL révèlent également que l'association de tramadol + paracétamol est de plus en

plus souvent prescrite. L'association fixe de paracétamol + tramadol n'a pourtant pas beaucoup de sens: le tramadol est difficile à doser sous cette forme et les deux constituants ont une demi-vie très différente.

Notes de pied de page

a La douleur radiculaire est une douleur irradiante avec une distribution dermatomique dans les membres inférieurs, provoquée par la stimulation d'un nerf à l'endroit où il sort de la moelle épinière, p.ex. sciatique.

Sources spécifiques

1 KCE Guide de pratique clinique pour les douleurs lombaires et radiculaires. 19/05/2017 https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_287B_Douleurs_lombaires_et_radiculaires_Resume.pdf Le rapport en Anglais https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_287_Low_back_pain_Report_2.pdf

2 Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015; 350:h1225; doi: 10.1136/bmj.h1225

3 Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. N Engl J Med 2017; 376:1111-20.

4 Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain – is increased prescribing a cause for concern? N Engl J Med 2017; 377; 411-412. doi: 10.1056/NEJMp1704633

5 Volkow ND, Collins FS. N Engl J Med. 2017 [Epub ahead of print] The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. doi: 10.1056/NEJMsr1706626.

6 NIVEL rapport: Voorschrijven van opioïden in de huisartsenpraktijk. https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport_voorschrijven_opioiden.pdf

7 Lewis SN, David NJ. JAMA Intern Med. 2015;175(2):194-195. Tramadol and Hypoglycemia – One more thing to worry about. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5260

Efficacité de l'idarucizumab (Praxbind®, l'antidote du dabigatran) en situation d'urgence

L'idarucizumab est un antidote efficace et à action rapide du dabigatran en cas d'hémorragie sévère ou d'intervention urgente. La neutralisation d'un traitement anticoagulant n'est toutefois pas sans danger et comporte entre autres un risque thromboembolique. Il convient donc de reprendre le traitement anticoagulant aussi vite que possible après contrôle de l'hémostase. On ne dispose pas encore d'antidote pour les autres anticoagulants oraux directs.

L'idarucizumab (Praxbind®), un anticorps monoclonal et antidote du dabigatran, est commercialisé depuis avril 2016. Il est utilisé en milieu hospitalier lorsqu'il est nécessaire de neutraliser rapidement les effets anticoagulants du dabigatran en cas d'hémorragie sévère ou d'intervention urgente. L'efficacité de l'idarucizumab a été évaluée dans une étude de cohorte prospective (RE-VERSE AD) dont les résultats préliminaires obtenus sur un groupe limité de patients (90 patients) avaient montré une normalisation des tests de coagulation dans les minutes suivant l'administration de l'idarucizumab [voir Folia de mai 2016 et la mise à jour des Fiches de transparence dans les Folia de decembre 2016].
Les résultats portant sur la totalité de la cohorte (503 patients) de l'étude RE-VERSE AD ont été publiés récemment[1]. La majorité des patients étaient traités par le dabigatran en prévention d'un AVC dans le cadre d'une fibrillation auriculaire, et l'âge moyen était de 78 ans. L'étude comporte deux groupes de patients : 301 patients sous dabigatran traités par l'idarucizumab en raison d'une hémorragie sévère et 202 patients sous dabigatran traités par l'idarucizumab en raison d'une intervention urgente.

- Dans le groupe avec hémorragie, celle-ci a été arrêtée dans les 24 heures suivant l'administration de l'idarucizumab chez 68% des patients, et le délai moyen pour obtenir l'hémostase était de 2,5 heures.
- Dans le groupe avec intervention urgente, le délai moyen pour débuter l'intervention était de 1,6 heures et 95% des patients présentaient une hémostase normale au cours de l'intervention.

Après un suivi de 90 jours, un taux élevé de mortalité d'environ 19% a été constaté dans les 2 groupes ; celui-ci s'explique selon les investigateurs par la gravité de la condition sous-jacente et par les comorbidités dans cette population relativement âgée. Après 90 jours, des évènements thrombotiques ont été rapportés chez environ 7 % des patients. Les évènements thrombotiques sont survenus surtout chez les patients chez qui un traitement anticoagulant n'avait pas été réinstauré après l'administration de l'idarucizumab. Outre les décès et les évènements thromboemboliques, il n'y avait pas de signal d'autres effets indésirables graves.

Commentaires

- Sur base des résultats de cette étude, l'idarucizumab semble être un antidote rapide et efficace du dabigatran dans des situations d'urgence. Il s'agit toutefois d'une étude observationnelle sans groupe témoin.
- La neutralisation d'un traitement anticoagulant comporte un risque thromboembolique, et il convient donc de reprendre le traitement anticoagulant dès que possible en fonction de la situation clinique. Le dabigatran peut en principe être repris 24 heures après l'administration d'idarucizumab.
- On ne dispose pas encore d'antidote pour les autres anticoagulants oraux directs. L'andexanet alfa, un antidote des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (apixaban, édoxaban et rivaroxaban), est en cours d'étude.
- Le développement d'antidotes des anticoagulants oraux directs est une avancée importante en cas d'hémorragie sévère ou de chirurgie urgente. Néanmoins, vu l'absence de possibilité de monitoring des AOD en routine dans la pratique courante, il n'est pas nécessaire, malgré cette avancée récente, de remplacer systématiquement les antagonistes de la vitamine K chez les patients bien stabilisés, en particulier chez les personnes âgées [voir Folia de décembre 2017].

Sources spécifiques

1 CV Pollack, PA Reilly, J van Ryn et al. Idarucizumab for dabigatran reversal full cohort analysis. N Engl J Med 2017;377:431-41

(doi: 10.1056/NEJMoa1707278)

2 Idarucozumab (Praxbind) for dabigatran (Pradaxa) reversal: what you should know. NPS MedecineWise (https://www.nps.org.au/medical-info/clinical-topics/news/idarucizumab-praxbind-for-dabigatran-pradaxa-reversal-what-you-should-know)

Patients souffrant de douleurs dentaires: un groupe à risque important pour une intoxication accidentelle au paracétamol

Les patients souffrant de douleurs dentaires semblent constituer un groupe à risque important pour une intoxication accidentelle au paracétamol. Une prise trop fréquente de paracétamol à doses trop élevées (attention aux nombreuses associations qui contiennent du paracétamol!) peut entraîner une hépatotoxicité grave, particulièrement en présence de facteurs de risque. Chez un patient atteint de douleurs dentaires, il importe de s'informer, dès le premier contact, de la quantité d'antidouleurs qui a déjà été ingérée, en particulier de paracétamol.

- Parmi les patients admis aux urgences en raison d'une intoxication accidentelle au paracétamol, les douleurs dentaires constituent la raison principale de la prise de paracétamol. C'est ce qui ressort de plusieurs études observationnelles, provenant notamment des Etats-Unis (étude cas-témoins[1]), de la France (notifications spontanées[2]) et du Royaume-Uni (étude de cohorte rétrospective[3]). Au moment où un patient atteint de douleurs dentaires contacte un médecin, un dentiste ou un pharmacien, il est important de lui demander s'il a déjà pris des antidouleurs, en particulier du paracétamol, et en quelle quantité. Des données indiquent en effet que les patients souffrant de douleurs dentaires prennent parfois pendant trop longtemps et trop fréquemment du paracétamol, parfois à doses trop élevées, risquant ainsi une intoxication au paracétamol.

- Le fait de retarder trop longtemps les visites chez le dentiste (par exemple par crainte d'une intervention ou parce que le coût constitue un obstacle) ou l'accès difficile aux soins dentaires urgents sont des facteurs qui peuvent jouer un rôle dans la consommation excessive de paracétamol par les patients souffrant de douleurs dentaires. Par ailleurs, le patient combine, parfois sans s'en rendre compte, plusieurs médicaments contenant du paracétamol. Il existe en effet de nombreuses associations dont on oublie parfois qu'elles contiennent du paracétamol. Nombre de médicaments contenant du paracétamol sont en vente libre, ce qui peut faire penser à tort au patient que le médicament est inoffensif. Des conditionnements contenant au total plus de 10,05 grammes de paracétamol ne sont disponibles que sur prescription ou sur "demande écrite du patient", mais comme nous l'écrivions dans les Folia de décembre 2003 la question reste de savoir si le fait d'exiger une demande écrite permet d'éviter les problèmes liés à un surdosage de paracétamol.

- Le paracétamol existe comme **spécialité monocomposée** sous de nombreux noms de spécialité; il y a aussi de nombreuses **associations** contenant du paracétamol (situation au 1/1/2018):
  - paracétamol (400 mg / 500 mg) + caféine : Algostase®, Antigriphine®, Lonarid N®, Mann®, Panadol Plus®, Croix Blanche®.
  - paracétamol (200 mg / 250 mg / 400 mg) + acide acétylsalicylique + caféine : Excedryn®, Perdolan Compositum®, Troc®
  - paracétamol (200 mg) + acide acétylsalicylique + acide ascorbique : Afebryl®
  - paracétamol (500 mg) + codéine : Algocod®, Dafalgan Codeine®.
  - paracétamol (500 mg) + codéine + caféine : Nevrine Codeine®.
  - paracétamol (325 mg) + tramadol : Algotra®, Pontalsic®, Tramadol/Paracétamol EG, Tramadol/Paracétamol KrKa®, Tramadol/Paracétamol Sandoz®, Tramadol/Paracétamol Teva®, Zaldiar®.
  - paracétamol (500 mg) + pseudo-éphédrine : Niocitran®, Parasineg®, Sinutab®.
  - paracétamol (240 mg) + chlorphénamine : Rhinofebryl®
  - paracétamol (33,3 mg/ 5 ml) + benzoate + guaïfénésine + oxomémazine : Toplexil®
- La spécialité à base de paracétamol à libération modifiée (Panadol Retard®) sera probablement retirée du marché en 2018 (voir aussi la Note au bas de cet article).

- On sait que le paracétamol, en cas de surdosage aigu (à partir de 10 grammes chez un adulte, à partir de 150 mg/kg chez l'enfant), peut provoquer une atteinte hépatique grave, nécessitant parfois une greffe hépatique ou pouvant même avoir une issue fatale. Cependant, une atteinte hépatique grave peut également survenir en cas de prises répétées de doses suprathérapeutiques. Des données américaines

ont révélé qu'en cas de prises répétées, la dose journalière médiane de paracétamol associée à une hépatotoxicité était de 5 à 7,5 g par jour. En présence de facteurs de risque, une hépatotoxicité peut déjà apparaître en cas de doses moins élevées de paracétamol ingéré, aussi bien après un surdosage aigu qu'après un usage chronique [voir Folia d'avril 2011]. Parmi les facteurs de risque, on compte le jeûne, la malnutrition chronique, un faible poids corporel (< 50 kg chez l'adulte), un âge avancé, une insuffisance hépatique, la dépendance à l'alcool, une insuffisance rénale grave. L'utilisation d'inducteurs enzymatiques des CYP (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine) pourrait également constituer un facteur de risque.

L'hépatoxicité du paracétamol est provoquée par un métabolite (N-acétyl-p-benzoquinone-imine ou NAPQI) qui ne se forme que de manière limitée en circonstances normales et qui est entièrement neutralisé par liaison au glutathion. En cas de surproduction du métabolite (p.ex. en cas de surdosage) ou en cas de déficit en glutathion (p.ex. en cas de jeûne ou de malnutrition), le glutathion disponible est rapidement saturé, et le métabolite non lié est en mesure d'exercer son action toxique sur le foie [voir aussi le site Web du Centre Antipoisons].

- Il est essentiel de s'informer, dès le premier contact dû à des douleurs dentaires, sur la quantité de paracétamol déjà ingérée. En effet, le patient atteint d'une intoxication au paracétamol peut rester entièrement asymptomatique durant les premières 24 heures, ou ne présenter que des symptômes non spécifiques (nausées, vomissements, malaise), les signes d'une atteinte hépatique (douleur au quadrant supérieur droit, ictère, encéphalopathie hépatique) ne survenant qu'ultérieurement. En cas de suspicion d'une intoxication au paracétamol, un renvoi rapide vers les services d'urgences s'impose, associé si nécessaire à l'administration par voie intraveineuse de N-acétylcystéine, donneur de glutathion. [Les détails concernant la prise en charge d'une intoxication au paracétamol sortent du cadre du présent article; nous vous renvoyons pour cela au site Web du Centre Antipoisons].

- Le paracétamol constitue le premier choix pour le traitement symptomatique des douleurs nociceptives (non neuropathiques) et de la fièvre, mais il convient de ne jamais perdre de vue le danger d'intoxication. Il est important de respecter la posologie.

Posologie

- Adulte ≥ 50 kg:
  - par voie orale : 500 mg à 1 g, jusqu'à 4 x p.j., maximum 4 g p.j.; en présence de facteurs de risque* maximum 3 g p.j.; en cas d'insuffisance rénale, respecter un intervalle de 6 à 8 heures entre les doses.
  - par voie parentérale : jusqu'à maximum 4 x 1 g p.j., moins en présence de facteurs de risque*
- Enfant et adulte < 50 kg:
  - par voie orale : 15 mg/kg jusqu'à 4 x p.j. ou 10 mg/kg jusqu'à 6 x p.j., maximum 60 mg/kg/jour; chez l'adulte < 50 kg avec facteurs de risque*: maximum 2 g p.j.

** les facteurs de risque pour l'hépatotoxicité sont entre autres : jeûne, malnutrition chronique, âge avancé, insuffisance hépatique, alcoolisme chronique, insuffisance rénale sévère [voir aussi Répertoire, chapitre 8.2.1.]*

- Il est possible qu'en plus du paracétamol, d'autres analgésiques (par exemple l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le tramadol etc.) puissent parfois être ingérés de manière excessive en cas de douleurs dentaires et également entraîner des intoxications accidentelles.

Note

Contrairement à ce que l'on pense parfois, la prise répétée de doses suprathérapeutiques de paracétamol peut provoquer une intoxication avec de graves lésions hépatiques, comme le souligne à juste titre cet article. Un surdosage en paracétamol nécessite une évaluation urgente pour déterminer si l'administration de l'antidote N-acétylcystéine est utile. Cette évaluation lors de cette prise répétée n'est pas facile à réaliser car, contrairement à une intoxication aiguë, on ne peut pas se fier à un nomogramme

contenant la concentration plasmatique du paracétamol. L'évaluation doit se faire sur base d'une estimation des risques de troubles hépatiques, qui doit se baser sur plusieurs facteurs. Dans ce contexte, nous aimerions souligner qu'en cas de surdosage de paracétamol avec une préparation à libération modifiée (Panadol Retard®), il est déjà question d'une exposition répétée dès l'apport initial, avec les mêmes problèmes mentionnés ci-dessus concernant l'évaluation d'une administration de N-acétylcystéine. De plus, il peut y avoir confusion parce que le patient ne communiquera pas toujours s'il prenait déjà ou non une préparation à libération modifiée ou peut-être même une combinaison des deux. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a récemment décidé, compte tenu des risques excessifs associés au surdosage, que les préparations de paracétamol à libération modifiée doivent être retirées du marché [voir "Communiqué par le Centre de pharmacovigilance" dans ce numéro et le communiqué de l'EMA du 15/12/17].

Sources générales

- Guggenheimer J en Moore PA. The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use. A review and update. JADA 2011;142(1):38-44
- Nayyer NV, Byers J en Marney C. Identifying adults at risk of paracetamol toxicity in the acute dental setting: development of a clinical algorithm. British Dental Journal 2014;216:229-35 (doi: 10.1038/sj.bdj.2014.146)

Sources spécifiques

1 Vogel J, Heard KJ, Carlson C, Lange C en Mitchell G. Dental pain as a risk factor for accidental acetaminophen overdose: A case control study. Am J Emerg Med. 2011;29(9):1125–9 (doi: 10.1016/j.ajem.2010.08.006)

2 Clement C, Scala-Bertola J, Javot L, Royer-Morrot MJ, Gillet P et al. Misuse of acetaminophen in the management of dental pain. Pharmacoepidemiology and drug safety 2011; 20: 996–1000 (doi: 10.1002/pds.2171)

3 Siddique I, Mahmood H en Mohammed-Ali R. Paracetamol overdose secondary to dental pain: a case series. British Dental Journal 2015;219:E6 (doi: 10.1038/sj.bdj.2015.706), avec commentaire (Rice S. British Dental Journal 2019;263)

Informations récentes janvier 2018

Nouveautés en première ligne
- buprénorphine (dispositif transdermique hebdomadaire)

Nouveautés en médecine spécialisée
- pitolisant
- glécaprévir + pibrentasvir
- acide désoxycholique

Nouveautés en oncologie
- cabozantinib

Suppressions
- noréthistérone
- ampicilline

▼: 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 première ligne

buprénorphine (dispositif transdermique hebdomadaire)

La buprénorphine (chapitre 8.3.1.)est un analgésique opioïde qui est déjà disponible sous forme de dispositif transdermique (à remplacer après maximum 96 heures), de comprimé sublingual et d'ampoule injectable. Il existe désormais aussi la spécialité Buprenorphine Teva® à base de dispositif transdermique hebdomadaire (à remplacer tous les 7 jours). Les dispositifs transdermiques hebdomadaires existent en 3 dosages différents libérant respectivement 5, 10 ou 20 µg/h ; ils ont comme indication le traitement de la douleur non cancéreuse d'intensité modérée. La place des opioïdes dans les douleurs non cancéreuses est toutefois très limitée [voir Folia de septembre 2016], et les systèmes transdermiques ne permettent pas une adaptation rapide de la dose.

Nouveautés en médecine spécialisée

pitolisant

Le pitolisant (**Wakix®▼**; chapitre 10.4.), un antagoniste/agoniste inverse puissant des récepteurs H_3de l'histamine qui augmente la libération de l'histamine dans le cerveau, a pour indication le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. Il s'agit d'un médicament orphelin. Etant donné la rareté de la narcolepsie et le nombre limité de patients inclus dans les études cliniques, les données concernant l'innocuité du pitolisant sont limitées. Les principaux effets indésirables rapportés consistent en des effets neuropsychiques tels que des dépressions ainsi que des nausées et vomissements et une prise de poids. Un allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu. L'efficacité du pitolisant pourrait être réduite par des médicaments ayant des propriétés antihistaminiques tels que les antidépresseurs tricycliques et les antihistaminiques H_1 ; le pitolisant est un substrat et un inducteur du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur du CYP2D6. Dans deux études randomisées en double aveugle, le pitolisant n'est pas apparu plus efficace que le modafinil après 8 semaines. On ne dispose pas d'études comparatives avec les autres traitements proposés dans le traitement de la narcolepsie tels que l'oxybate ou le méthylphénidate. Le coût pour un mois de traitement par le pitolisant (à la dose de 18 mg p.j.) est de € 370.[1]

glécaprévir + pibrentasvir

L'association glécaprévir + pibrentasvir (**Maviret®▼**; chapitre 11.4.5.) est une nouvelle association à base d'antiviraux à action directe qui a pour indication le traitement de l'hépatite C chronique. Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du virus de l'hépatite C. Les principaux effets indésirables des antiviraux à action directe consistent généralement en de la fatigue, des céphalées, de l'insomnie et des troubles gastro-intestinaux ; l'EMA a également émis récemment un avis concernant entre autres le risque de réactivation de l'hépatite B chez des patients co-infectés par les

virus de l'hépatite B et de l'hépatite C [voir Folia de mars 2017]. Les antiviraux à action directe exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses ; le glécaprévir et le pibrentasvir sont des inhibiteurs de la P-gp. Comme avec les autres antiviraux à action directe contre le VHC, des résultats encourageants au niveau de la réponse virale ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques à court terme (8 à 16 semaines) (taux d'éradication > 90%). Leur efficacité sur les complications de l'hépatite C et leur innocuité à long terme ne sont cependant pas établies. Vu leur coût très élevé, l'utilisation de ces médicaments est actuellement restreinte [voir aussi Folia september 2014 et novembre 2017]. Le coût pour un mois de traitement par Maviret® est de € 15.900.[2]

acide désoxycholique

La spécialité **Belkyra®** à base d'acide désoxycholique (chapitre 15.12.) est utilisée (en raison de ses effets cytolytiques) en injection locale sous-cutanée pour le traitement de l'excès de graisse sous-mentonnière. Ses principaux effets indésirables consistent en des réactions locales aux sites d'injection; des lésions nerveuses ont également été signalées. L'innocuité d'injections d'une préparation cytolytique à proximité de structures vitales reste toutefois à évaluer. Dans les études cliniques, l'acide désoxycholique est apparu efficace pour réduire le volume de graisse sous-mentonnière et améliorer la satisfaction des patients, mais la balance bénéfice/risque d'un tel traitement à visée esthétique est discutable. Le coût est de € 860 pour 4 flacons de 2 ml (maximum 10 ml par séance de traitement).[3]

Nouveautés en oncologie

cabozantinib

Le Cabozantinib (**Cabometyx®▼**; chapitre 13.7.), un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases , est utilisé par voie orale dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement antitumoral orienté contre le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Ses principaux effets indésirables sont : allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, troubles gastro-intestinaux, syndrome main-pied, rash, arthralgies, hémorragies, troubles thyroïdiens, hypertension artérielle, accidents thromboemboliques artériels et veineux. Le cabozantinib est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp. Il est difficile de situer la place du cabozantinib par rapport aux autres traitements proposés dans le carcinome rénal. [4]

Suppressions

noréthistérone

La spécialité **Primolut-Nor®** (chapitre 6.6.) est retirée du marché et il n'existe plus de spécialité monocomposée à base du progestatif noréthistérone. La noréthistérone est encore utilisée avec l'estradiol dans certaines associations estroprogestatives pour la substitution hormonale dans la ménopause.

ampicilline

La spécialité **Pentrexyl®** (chapitre 11.1.1.1.3.) est retirée du marché et il n'existe plus de spécialité à base d'ampicilline. Les aminopénicillines ayant le même spectre antibactérien, l'amoxicilline peut être utilisée comme alternative.

Sources spécifiques

1 Pitolisant et narcolepsie. La Revue Prescrire 2017 ; 37 : 333-1 à 5 ; Pitolisant for narcolepsy. DTB 2017 ; 55 : 6-8

2 Mavyret and Vosevi- Two new combinations for chronic HCV infection. The Medical Letter 2017; 59:166-170

3 Deoxycholic acid for double chin. The Medical Letter 2015 ; 57 : 165

4 Cabozantinib et cancer du rein avancé. La Revue Prescrire 2017 ; 37 : 735-737

Cabozantinib for advanced renal cell carcinoma. The Medical Letter 2016 ; 58 : e97

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Le PRAC recommande de retirer du marché le paracétamol à libération modifiée

[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 15/12/17]

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) a émis un avis, le 1er décembre 2017, recommandant le retrait du marché des spécialités contenant du paracétamol à libération modifiée dans tous les états membres européens, en raison des risques trop élevés en cas de surdosage.[1] En Belgique, une seule spécialité contenant du paracétamol à libération modifiée (Panadol Retard®) est concernée par l'avis du PRAC. Les spécialités contenant du paracétamol à libération normale (non modifiée) ne sont pas concernées par cette mesure.

Le PRAC estime que le risque en cas de surdosage est trop important pour les spécialités contenant du paracétamol à libération modifiée, les protocoles de prise en charge d'une intoxication au paracétamol ayant été conçus pour des préparations à libération normale et n'étant donc pas applicables aux préparations à libération modifiée. Par ailleurs, on ignore souvent, en cas d'intoxication, si une préparation à libération modifiée a été utilisée, ce qui entrave considérablement la prise en charge de l'intoxication. Le PRAC a clairement jugé que le bénéfice potentiel limité (p. ex. chez les patients souffrant de douleurs nocturnes) ne contrebalance pas les risques accrus liés aux intoxications au paracétamol avec cette préparation.

Commentaire du CBIP

Toute suspicion de surdosage de paracétamol exige une prise en charge immédiate ; ce surdosage est toutefois très complexe à évaluer. Une intoxication au paracétamol peut d'ailleurs être facilement ignorée d'un point de vue clinique en raison d'une évolution parfois complètement asymptomatique dans les premières 24 heures ou en raison d'une amélioration apparente des symptômes cliniques dans les premières 24 à 72 heures après la prise[2]. Or, une intoxication au paracétamol qui n'est pas traitée avec l'antidote N-acétylcystéine dans les premières heures après la prise peut engendrer une nécrose hépatique sévère, qui peut même nécessiter une transplantation du foie ou mener au décès du patient. [Les détails concernant la prise en charge d'une intoxication au paracétamol sortent du cadre de cet article; nous renvoyons pour cela au site Web du Centre Antipoisons].
La préparation à libération modifiée pose en outre problème pour les médecins urgentistes, un taux correct de paracétamol étant difficile à déterminer dans ce cas. La prise en charge plus complexe d'une intoxication au paracétamol à libération modifiée constitue un argument important pour décourager l'utilisation de telles spécialités et imposer des mesures pour prévenir un surdosage.

Sources spécifiques

1 PRAC confirms that modified-release paracetamol should be suspended from market (date de publication: 01/12/2017) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Paracetamol-modified_release/human_referral_prac_000062.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

2 https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/traitement-des-intoxications-au

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.