

Folia

Pharmaco-
therapeutica
Édition Dentistes



Décembre 2016
Volume 9
Numéro 2

Quelques réflexions et informations pratiques suite à la suppression de la version imprimée des Folia

> **p. 10**

Les opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses

> **p. 12**

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

> **p. 15**

Bon à savoir: de moins en moins de preuves d'un impact négatif du paracétamol sur le wheezing ou l'asthme chez les jeunes enfants

> **p. 18**

DERNIER NUMÉRO DES FOLIA (ÉDITION DENTISTES) SOUS FORMAT PAPIER

> Inscription pour la version électronique sur www.cbip.be

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

DANS CE NUMÉRO DES FOLIA ÉDITION DENTISTES

C'est le dernier numéro des Folia et des Folia Édition dentistes distribué par le CBIP en version imprimée. Ce sont des considérations économiques et écologiques qui nous ont poussés à prendre cette décision. Comme vous pourrez le lire dans le présent numéro, nous mettons tout en oeuvre pour pouvoir vous offrir un confort de lecture optimal. N'oubliez surtout pas de vous abonner à la version électronique des Folia.

Il n'existe pas de formule toute faite pour prendre en charge la douleur de manière adéquate. De nombreux facteurs doivent être pris en compte pour déterminer la meilleure stratégie à suivre dans chaque cas individuel et pour la corriger si nécessaire en cours de route. L'intensité et la perception de la douleur sont en outre difficilement quantifiables, ce qui accentue la difficulté d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la prise en charge. Depuis ces dernières décennies, on accorde une plus grande attention au contrôle de la douleur associée au cancer, afin d'améliorer ainsi la qualité de vie des patients. A cet effet, on a plus souvent recours aujourd'hui, à juste titre, aux opioïdes (analgésiques morphiniques). Cependant, ces médicaments sont également de plus en plus souvent utilisés en cas de douleurs chroniques non cancéreuses, alors qu'une telle approche n'est souvent pas suffisamment étayée. Il semble de plus en plus clair qu'une telle approche conduit souvent à un rapport bénéfice/risque défavorable et qu'il est nécessaire d'utiliser les opioïdes de manière plus restrictive en cas de douleurs non cancéreuses. Le présent numéro des Folia vous propose plus d'informations à ce sujet.

Les quinolones doivent être utilisées avec parcimonie: elles risquent de perdre leur efficacité à cause du développement de résistances, alors qu'elles jouent un rôle essentiel dans certaines situations spécifiques. Le développement de résistance est favorisé par le fait qu'elles sont utilisées trop fréquemment dans des cas où elles ne sont pas indiquées. Elles n'ont par exemple qu'une place très limitée dans le traitement des infections aiguës des voies respiratoires. C'est pourquoi le présent numéro attire encore une fois l'attention entre autres sur ce point, à l'occasion de publications récentes concernant l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP

c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.

c/o Agence Fédérale des Médicaments et

des Produits de Santé (AFMPS)

Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage

Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles

Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités prescrites dans le Répertoire Commenté des Médicaments)

administration@cbip.be (à propos des changements d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; les changements d'adresse postale se font automatiquement par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)

informatique@cbip.be (à propos des aspects techniques concernant le site Web et les versions électroniques du Répertoire)

COMITÉ DE RÉDACTION

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) et

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),

rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), R. Cauwels (Universiteit Gent), P. Coessens (Verbond der Vlaamse Tandartsen), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), C. Spaas (Vlaamse Beroepsvereniging voor Tandartsen), J. Valembos (Chambres Syndicales Dentaires), E. Vandenoostende (Vlaamse Vereniging voor Tandheelkunde), A. Van Ermen, Th. van Nuijs (Société de Médecine Dentaire), L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond)

Les Folia Pharmacotherapeutica Edition Dentistes 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)

Éditeur responsable:

T. CHRISTIAENS

Nekkersberglaan, 31

9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA Édition Dentistes ne peuvent pas être reprises sans l'autorisation du comité de rédaction. Elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

QUELQUE RÉFLEXIONS ET INFORMATIONS PRATIQUES SUITE À LA SUPPRESSION DE LA VERSION IMPRIMÉE DES FOLIA

A partir du 1er janvier 2017, la version imprimée des Folia Pharmacotherapeutica disparaît pour des raisons écologiques, mais surtout dans un souci d'économie. Les Folia continueront bien sûr d'exister, et restent disponibles sur notre site Web (www.cbip.be). Les aspects pratiques de ce changement, entre autres comment faire pour vous informer de la parution sur notre site Web d'un numéro des Folia (et d'autres publications du CBIP), sont donnés ci-dessous.

Les Folia sont, comme le Répertoire et les Fiches de transparence, publiés par le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). Le CBIP a été agréé en 1970 par les autorités pour transmettre en toute indépendance "l'information médico-pharmaceutique relative aux médicaments" aux médecins, pharmaciens et dentistes, et est à cet effet subventionné par les autorités. L'éditorial dans le premier numéro des Folia, datant de juillet 1974, commence par "*La thérapeutique rationnelle doit tendre d'une manière continue à l'utilisation des médications les plus adéquates pour le bien du malade*". Promouvoir l'usage rationnel des médicaments était donc, et est encore à ce jour, la mission du CBIP. Quelques commentaires après plus de 40 ans d'existence des Folia en version imprimée.

Changement de paysage. Dans les années '80, apparaît la notion de "*Evidence Based Medicine*", à savoir l'intégration de l'expertise clinique individuelle avec les meilleures preuves externes disponibles, tenant compte des valeurs et attentes du patient. Au fil des années, on retrouve dans les Folia l'évolution des idées dans ce sens: davantage de précisions sont apportées concernant les données de recherche sur lesquelles une affirmation repose, la solidité des preuves,

la distinction entre des décisions fondées sur des preuves et des décisions fondées sur l'opinion, l'implication du patient dans les décisions.

À qui sont destinés les Folia ? Les Folia sous format papier étaient transmis aux médecins et pharmaciens belges; pour les dentistes, l'édition « Folia Pharmacotherapeutica Édition Dentistes » leur était destinée depuis quelques années. Le public cible des Folia est donc hétérogène: tant les médecins généralistes que les médecins spécialistes, les pharmaciens hospitaliers et les pharmaciens d'officine. Les Folia sont aussi souvent consultés par des infirmier(ère)s, des assistant(e)s en pharmacie, des étudiant(e)s et des patient(e)s.

Quels sont nos messages ? Le CBIP est conscient que les besoins et les exigences des différents professionnels de la santé sont très différents. L'accent est mis sur l'utilité des informations pour la première ligne (le médecin généraliste et le pharmacien d'officine), mais également par exemple pour le médecin spécialiste qui prescrit des médicaments en dehors de son expertise spécifique. Le CBIP tente d'orienter les textes surtout sur les problèmes auxquels les professionnels de la santé sont confrontés en pratique journalière: qu'en est-il pour MON patient ? Pour ce faire, le CBIP ne peut pas se limiter aux problèmes qui sont bien étayés. Pour un certain nombre de problèmes pratiques, les données sont en effet insuffisantes ou ne sont pas de qualité suffisante, mais souvent il convient néanmoins aussi dans ces cas de rechercher une solution médicamenteuse. Même si des preuves solides existent, ressortant par exemple d'études randomisées, elles sont souvent obtenues dans des circonstances strictement contrôlées, le plus

souvent dans une population très sélectionnée avec un suivi rigoureux, qui peut fortement différer du patient tel qu'il se présente au médecin généraliste ou au pharmacien.

Quel avis le CBIP donne-t-il ? Les opinions en ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse de nombreux problèmes sont souvent différentes et parfois contradictoires. Des études de bonne qualité, même si elles existent, se contredisent parfois, et des revues systématiques et méta-analyses basées sur les mêmes études, aboutissent parfois à des conclusions différentes. Les commentaires des experts consultés et les recommandations d'instances renommées peuvent également être parfois contradictoires. Le CBIP tente de prendre position et de motiver la position adoptée de la manière la plus transparente possible. Le fait que la position du CBIP diffère donc assez fréquemment de celle prise par d'autres (pour des

raisons promotionnelles ou autres) est inévitable mais le lecteur doit toutefois savoir ce qui motive le CBIP à prendre cette position.

Tout changement demande une adaptation. Certains regretteront certainement les "Folia sous format papier"; une version imprimable (PDF) sera toutefois disponible. Par rapport à la version imprimée, la version électronique a l'avantage de pouvoir montrer les informations de manière abrégée ou plus élargie, ce qui répond mieux à l'intérêt et à la préférence de l'utilisateur. La version électronique permet également de fournir des liens directs vers d'autres publications du CBIP, et de nombreuses autres sources. Le Répertoire Commenté des Médicaments reste disponible en version imprimée. Des réactions à propos de ce changement, mais également à propos du contenu des publications du CBIP, sont toujours les bienvenues.

Informations pratiques concernant la suppression de la version imprimée des Folia mensuels classiques et des Folia Edition Dentistes

Le numéro de décembre 2016 est le dernier numéro des *Folia* et des *Folia Edition Dentistes* que le CBIP distribue en version imprimé. Les Folia mensuels classiques continuent à être publiés en ligne sous forme d'un période mensuel accessible à tous sur notre site Web www.cbip.be. L'édition semestrielle Folia Edition Dentistes ne paraîtra plus sous forme de numéros distincts. La rédaction veillera toutefois à indiquer au moyen d'un label les articles des Folia qui se rapportent le plus à la pratique dentaire afin de pouvoir les sélectionner facilement sur notre site Web.

Il va de soi que les dentistes peuvent s'abonner à la version électronique des Folia mensuels classiques, via la lien : <http://www.cbip.be/fr/fe>. Les abonnés sont informés chaque mois par mail du contenu des Folia.

Pour les personnes qui préfèrent lire des textes imprimés, une version PDF facilement imprimable est prévue pour chaque numéro des Folia et pour chaque article séparément. Les articles portant le label à l'intention des dentistes seront publiés dans les périodiques « L'incisif » (en français, pas d'abonnement requis) et « ConsulTand » (en néerlandais, pas d'abonnement requis) ainsi que sur les sites Web www.incisif.be de la "Chambre Syndicale Dentaire" (en français) et www.vbt.be du "Vlaamse Beroepsvereniging Tandartsen" (en néerlandais) .

LES OPIOÏDES DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCÉREUSES

L'échelle de la douleur établie par l'OMS il y a 30 ans est un outil remarquable qui a permis une meilleure prise en charge de la douleur cancéreuse en soins palliatifs. Elle fait intervenir notamment les opioïdes. Outre leur utilisation en soins palliatifs, les opioïdes sont aussi de plus en plus utilisés dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, suite à l'extrapolation de cette échelle de la douleur. Cependant, on manque actuellement de preuves solides sur leur efficacité à long terme dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Par contre, leurs effets indésirables et interactions médicamenteuses sont nombreux et bien documentés. La prise en charge de la douleur chronique doit être multidisciplinaire, le traitement médicamenteux ne constituant qu'un des aspects de la prise en charge. Lorsqu'on envisage d'instaurer un traitement par un opioïde, son rapport bénéfice/risque doit être rigoureusement évalué.

Les opioïdes (anciennement appelés analgésiques morphiniques) regroupent un large éventail de molécules avec différents pouvoirs antalgiques. On y retrouve des analgésiques puissants (buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, piritramide, tapentadol) et de puissance modérée (pentazocine, péthidine, tilidine), mais également des analgésiques peu puissants (codéine, dihydrocodéine, tramadol).

Introduction

Il y a 30 ans, l'OMS a établi une échelle de la douleur qui a permis un usage plus rationnel des opioïdes dans le cadre des soins palliatifs. Le principe de cette échelle est d'introduire lentement et à dose et puissance progressives un opioïde lorsque la douleur ne peut plus être contrôlée par un analgésique non opioïde. De nombreux patients atteints de cancers voient ainsi leur douleur soulagée de manière adéquate et bénéficient d'un meilleur confort de fin de vie.

Par contre, on constate actuellement une utilisation croissante des opioïdes en dehors

du contexte palliatif dans la plupart des pays développés, principalement aux Etats-Unis, mais aussi en Europe, ce qui pose sérieusement question. Aux Etats-Unis, l'augmentation alarmante de l'utilisation de ces médicaments va de pair avec une augmentation du nombre de décès et d'admissions en service d'urgence pour abus¹. Cet usage accru s'explique par le fait que l'échelle de la douleur de l'OMS a été extrapolée au traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (par exemple douleurs arthrosiques ou neuropathiques, lombalgie), et ce sans que cet usage ne soit suffisamment étayé. Si l'on décide d'instaurer un tel traitement, il convient d'en évaluer rigoureusement le rapport bénéfice/risque et d'informer clairement le patient quant à l'objectif visé; il convient également de réévaluer régulièrement la situation.

Efficacité

Il n'y a pas suffisamment de preuves que l'utilisation prolongée des opioïdes permette d'améliorer à long terme le contrôle de la douleur chronique non cancéreuse, ni la fonction physique.¹⁻⁴ Ceci s'explique,

d'une part, par le fait que la plupart des études évaluant l'efficacité des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse ont un suivi de moins de 6 semaines, et que la qualité méthodologique des études est souvent insuffisante.² D'autre part, les résultats décevants concernant le manque d'efficacité à long terme du traitement peuvent s'expliquer par le fait qu'on espère traiter la douleur chronique non cancéreuse de la même manière que la douleur cancéreuse ou aiguë, c'est-à-dire sur base de l'échelle de la douleur de l'OMS. Or, les mécanismes impliqués dans la douleur cancéreuse ou aiguë ne semblent pas être les mêmes que dans la douleur chronique non cancéreuse. Lorsque la douleur évolue vers la chronicité, des modifications de connexions cérébrales ont lieu notamment dans l'hippocampe, associant la douleur aux circuits cérébraux émotionnels et de récompense plutôt qu'aux circuits de la nociception.^{9, 10}

Innocuité

Les opioïdes provoquent de nombreux effets indésirables, ainsi qu'une dépendance et une tolérance menant à un usage abusif. Les effets indésirables augmentent avec la dose de l'opioïde^{1-4,7}. Il s'agit de troubles cognitifs, une diminution du bien-être et de la qualité de vie, de troubles hormonaux et d'une augmentation du taux d'accidents^{1,3}. D'autres effets indésirables bien connus sont constipation, nausées et vomissements, somnolence, hypotension orthostatique et dépression respiratoire (voir Répertoire, chapitre 8.3.). Une étude de cohorte rétrospective récente⁸ montre que le risque de mortalité toutes causes confondues est 1,64 fois plus élevé avec un opioïde à longue

durée d'action (morphine ou oxycodone à libération prolongée, patches de fentanyl) qu'avec un antiépileptique ou un antidépresseur tricyclique utilisés dans les mêmes indications. Les opioïdes peuvent également être impliqués dans des interactions médicamenteuses importantes, par exemple avec l'alcool ou les benzodiazépines. Le médecin doit se montrer vigilant lorsqu'il évalue la balance bénéfique/risque du traitement dans ce genre de situation. Pour plus de détails sur les interactions médicamenteuses des opioïdes, nous référons au Répertoire (chapitre 8.3.) et aux Folia de mai 2016 concernant le syndrome sérotoninergique.

Recommandations

Vu leur balance bénéfique/risque défavorable en dehors des soins palliatifs et du traitement des douleurs cancéreuses et des douleurs aiguës, les opioïdes ne sont pas un premier choix dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.

Selon les recommandations publiées en mars 2016 par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁷, la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse ne se limite pas à un traitement médicamenteux mais doit s'insérer dans une approche globale et multidisciplinaire, incluant des mesures non médicamenteuses comme la kinésithérapie, des techniques de gestion du stress ou d'amélioration du sommeil, une perte de poids ou la thérapie cognitivo-comportementale.⁵⁻⁷

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, des analgésiques non opioïdes, souvent le paracétamol ou des AINS, sont à préférer en première intention. Cependant, l'efficacité de ces médicaments est parfois limitée et certains d'entre eux, surtout les

AINS, comportent des effets indésirables non négligeables [concernant la douleur chronique, voir aussi chapitre 8.1. du Répertoire]7.

En cas d'échec des autres traitements, les opioïdes peuvent être utilisés avec grande prudence dans le cadre d'affections sévères comme l'arthrite rhumatoïde destructrice, la drépanocytose, certains types de douleurs neuropathiques sévères [voir Fiche de Transparence « Névralgies »] ou des troubles sévères du collagène, mais ils ne constituent pas le traitement de premier choix.4

Lorsque l'effet analgésique n'est plus suffisant, il est important de réévaluer la situation avant de décider d'augmenter la dose, puisque celle-ci est déterminante dans l'apparition d'effets indésirables, de dépendance et d'abus.

Contrairement à la somnolence qui ne se manifeste généralement que pendant les premiers jours, la constipation est un effet indésirable vis-à-vis duquel il n'y a pas de tolérance et qui nécessite donc l'instauration d'un traitement laxatif préventif dès le début du traitement analgésique.

Quelques informations épidémiologiques

Les Etats-Unis sont les plus gros consommateurs d'opioïdes; de 1999 à 2010, la vente de ces médicaments a quadruplé, avec une augmentation parallèle du nombre de décès et d'hospitalisations suite à un abus.1 Une étude norvégienne2 montre que la prescription d'opioïdes dans des maisons de retraite a augmenté de 10,9 % à 23,8 % de 2000 à 2011. Le résultat le plus frappant de cette étude est la prescription d'opioïdes puissants (buprénorphine, fentanyl, morphine, oxycodone), qui a augmenté de 1,9 % en 2000 à 17,9 % en 2011.

Selon les chiffres de l'INAMI, la prescription de la plupart des opioïdes a fortement augmenté ces 15 dernières années.

Ces chiffres sont interpellants, mais difficiles à interpréter vu qu'on ne sait pas s'ils correspondent à une augmentation du nombre d'utilisations inappropriées ou à une augmentation du traitement des douleurs cancéreuses.

- 1 Ballantyne J. et al. WHO analgesic ladder : a good concept gone astray. (Editorial) *BMJ* 2016 (doi: 10.1136/bmj.i20.)
- 2 Reidun S. et al. Analgesic prescribing patterns in Norwegian nursing homes from 200 to 2011 : trend analyses of four data samples. *Age and Ageing* 2016; 45: 54-60 (doi: 10.1093/ageing/afv184.)
- 3 Freynhagen R. et al. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013; 346: 1-8 (doi: 10.1136/bmj.f2937.)
- 4 Franklin G. et al. Opioids for chronic non cancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 83: 1277-84 (doi: 10.1212/WNL.0000000000000839.)
- 5 *Minerva* 2015; 14: 39 (www.minerva-ebm.be/FR/Article/1077)
- 6 Thomas D. et al. Reflexion on the role of opioids in the treatment of chronic pain: a shared solution for prescription opioid abuse and pain (Editorial). *J Internal Med* 2015; 278: 92-4 (doi: 10.1111/joim.12345.)
- 7 Dowell D. et al. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *JAMA* 2016; 18:1-49 (doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.)
- 8 Ray WA. et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA* 2016; 315: 2415-23 (doi: 10.1001/jama.2016.7789.)
- 9 Hashmi JA et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013;136;2751-68.
- 10 Mutso A. et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *Journal of Neurophysiology* 2013; 111:1065-76. (doi:10.1152/jn.00611.2013)

USAGE RATIONNEL DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS AIGÜES DES VOIES RESPIRATOIRES EN PREMIÈRE LIGNE

Le mois d'octobre est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en pratique ambulatoire. Cette année, une attention particulière est portée sur la place limitée des quinolones dans les infections aiguës des voies respiratoires, et sur la place limitée de l'antibiothérapie dans l'otite moyenne aiguë. La problématique de la résistance est également discutée.

Quinolones

En raison de leurs effets indésirables et afin de limiter l'apparition de résistances, l'usage des quinolones doit être restrictif.

La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) souligne le fait que chez la plupart des patients atteints de sinusite aiguë et dans la plupart des cas d'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne chez les patients atteints de BPCO, les avantages des quinolones ne contrebalancent pas leurs risques. Les risques suivants sont cités: atteintes tendineuses allant jusqu'à la rupture du tendon, neuropathie périphérique qui n'est parfois que lentement réversible ou parfois irréversible, et des effets indésirables centraux tels qu'hallucinations et confusion. En Belgique aussi, les quinolones n'ont qu'une place limitée en pratique ambulatoire, et leur usage doit être restrictif en raison des risques cités ci-dessus, mais également pour limiter l'apparition de résistances. Dans les infections des voies respiratoires (pneumonie, rhinosinusite, exacerbations de BPCO), parmi les quinolones seule la moxifloxacine a une place, et ce uniquement dans les rares cas d'allergie aux pénicillines médiée par des IgE et, en cas de pneumonie, aussi lors de la résistance avérée de pneumocoques à la pénicilline [voir Guide de BAPCOC sur les antibiotiques, 2012 et Répertoire, chapitre 11.1.5.].

Otite moyenne aiguë

La place des antibiotiques dans l'otite moyenne aiguë est limitée. Chez la plupart des enfants, une prise en charge symptomatique avec expectative vigilante est la meilleure option.

Un article récent dans *La Revue Prescrire* rappelle que l'évolution d'une otite moyenne aiguë est généralement spontanément favorable endéans quelques jours. La prise en charge vise en premier lieu le traitement de la douleur et de la fièvre (avec le paracétamol comme premier choix) et, chez un grand nombre d'enfants, une expectative vigilante avant d'instaurer un antibiotique est la meilleure option [en ce qui concerne l'otite moyenne aiguë, voir aussi les Folia d'octobre 2009]. Selon BAPCOC (Guide sur les antibiotiques, 2012), les antibiotiques (avec l'amoxicilline comme premier choix) sont seulement indiqués dans les circonstances suivantes.

- Les enfants de moins de 6 mois (dès que le diagnostic a été posé).
- Les enfants âgés de 6 mois à 2 ans lorsque l'enfant est très malade ou lorsque la maladie évolue anormalement (aucune amélioration après 2 jours et diagnostic confirmé par examen clinique).
- Les enfants de plus de 2 ans en l'absence d'amélioration après 3 jours, en cas de récurrence dans les 12 mois ou si l'enfant est gravement malade.

- En présence de facteurs de risque (entre autres diminution de l'état général).
- En cas d'otorrhée persistante.

Les antibiotiques sont surtout efficaces sur le soulagement de la douleur et la résolution de la fièvre chez les enfants de moins de 2 ans souffrant d'otite bilatérale et chez les enfants atteints d'otorrhée.

Le problème de la résistance

Une grande attention est portée sur le problème de la résistance au niveau mondial. Une attention particulière est accordée ici brièvement à trois des piliers de la prise en charge de cette problématique: usage plus rationnel des antibiotiques, développement de nouveaux antibiotiques et diminution de l'usage des antibiotiques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires.

- Usage plus rationnel des antibiotiques

- En 2014, BAPCOC a fixé l'objectif de diminuer de moitié l'usage global des antibiotiques dans le secteur ambulatoire en Belgique d'ici 2025 [voir Folia d'octobre 2015]. L'usage d'antibiotiques reste trop élevé surtout en cas d'infections aiguës non compliquées des voies respiratoires (qui sont presque toujours spontanément résolutive). Cela ne vaut pas uniquement pour l'Europe; dans une publication récente, il a été évalué qu'aux Etats-Unis, pendant la période 2010-2011, environ la moitié des prescriptions d'antibiotiques pour infection aiguë des voies respiratoires en pratique ambulatoire étaient probablement injustifiées.
- Dans un "Infospot" récent, l'INAMI a publié les données de Pharmanet de 2014 concernant l'usage d'antibiotiques en ambulatoire (systémique et local dans l'œil) chez l'enfant. Les antibiotiques les plus souvent utilisés par

voie systémique restent les suivants: amoxicilline > amoxicilline + acide clavulanique > macrolides, avec pour chacun d'eux une faible diminution par rapport à 2012 (diminution de 8%, 15% et 6% respectivement). Cette diminution est encourageante, mais l'usage d'amoxicilline + acide clavulanique reste trop élevé, compte tenu de l'indication limitée en pratique ambulatoire (voir Guide de BAPCOC sur les antibiotiques 2012, et Répertoire, chapitre 11.1.1.1.3.).

- Chez un patient atteint d'une infection aiguë des voies respiratoires pour laquelle des antibiotiques ne sont pas indiqués, une bonne stratégie consiste à ne pas remettre de prescription au patient et à lui demander de revenir en l'absence d'amélioration dans le délai attendu ou en cas d'aggravation des symptômes. Une autre stratégie est la "prescription différée" [voir Folia d'octobre 2014]. Cette stratégie permet également de diminuer l'usage des antibiotiques, et constitue par ailleurs une manière de diminuer l'anxiété éventuelle du médecin et du patient de passer à côté d'une infection potentiellement sévère. De plus, une étude récente montre que prescrire moins d'antibiotiques pour des infections aiguës des voies respiratoires n'est pas associé à une augmentation significative du nombre de complications sévères. Au Royaume-Uni, des dossiers médicaux électroniques de patients issus d'environ 600 pratiques de médecine générale ont été utilisés pour examiner si des complications sévères (e.a. pneumonie, abcès péricrânien, mastoïdite, empyème, méningite bactérienne, abcès intracrânien) survenaient plus fréquemment dans les pratiques à "faible" pourcentage de prescriptions d'antibiotiques (défini comme < 44 % des consultations pour infections aiguës des voies respiratoires) que dans celles

avec un nombre “élevé” de prescriptions ($\geq 58\%$). Une pneumonie et un abcès péritonsillaire survenaient un peu plus fréquemment, mais pas les autres complications. Les chercheurs ont calculé qu’en diminuant de 10 % le nombre de prescriptions d’antibiotiques dans une pratique moyenne au Royaume-Uni (7.000 patients), un cas supplémentaire de pneumonie apparaîtrait par an, et un cas supplémentaire d’abcès péritonsillaire par tranche de 10 ans. Bien que ce type d’étude ne puisse fournir de preuves définitives en raison de diverses sources d’erreurs possibles, et vu le fait que les résultats ne peuvent pas être extrapolés d’emblée à la situation belge par exemple, les résultats soutiennent quand même le fait qu’un nombre moins élevé de prescriptions d’antibiotiques est sans danger, à condition de rester attentif à la présence de facteurs de risque et de signaux d’alarme.

- Le développement de nouveaux antibiotiques

Ces dernières années, quelques nouveaux antibiotiques ont été commercialisés (en Belgique: ceftaroline, fidaxomicine, bédacuiline), et d’autres sont attendus (autorisés mais pas encore commercialisés, p.ex. dalbavancin, tédizolid, oritavancin, ceftolozane + tazobactam, ceftazidime + avibactam). Bien que les nouveaux antibiotiques peuvent être très importants pour combattre les micro-organismes résistants pendant les prochaines années, certaines remarques critiques sont toutefois faites à propos de ces nouveautés. Ainsi, il a par exemple été signalé que la plupart de ces nouveaux antibiotiques ne sont pas innovants mais s’ajoutent aux groupes déjà existants, et qu’ils n’offrent qu’une plus-value limitée dans la lutte contre les micro-organismes résistants. En outre, il n’y a actuellement pas d’arguments en faveur d’un bénéfice de ces nouveaux médicaments en termes de morbidité

et de mortalité chez les patients présentant des infections causées par des germes multirésistants.

- Diminution de l’utilisation des antibiotiques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires

L’usage inapproprié et à large échelle d’antibiotiques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (c.-à-d. les animaux utilisés dans la production de la viande, du lait ou des œufs) peut mener à la propagation de germes résistants, également chez l’homme (transmission surtout par la chaîne alimentaire, p.ex. après consommation de viande contaminée mais également transmission de germes résistants par voie respiratoire à des personnes qui sont en contact étroit avec des animaux, p.ex. éleveurs, vétérinaires). Des initiatives sont prises au niveau mondial, aussi en Belgique, pour diminuer l’emploi des antibiotiques dans ce secteur également. Ainsi, un AR récent interdit d’administrer aux animaux des antibiotiques qui s’avèrent importants pour l’homme (fluoroquinolones, céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération) lorsqu’il ne peut pas être démontré que d’autres antibiotiques sont inefficaces. Un autre exemple est celui de la colistine qui, ces dernières années, est utilisée sous forme de colistiméthate dans la médecine humaine pour certaines infections sévères causées par des germes Gram négatif multirésistants. Un avis récent de l’Agence européenne des médicaments (EMA) appelle à limiter fortement l’usage de la colistine pour le bétail; ceci fait suite à la détection d’un nouveau mécanisme de résistance plasmidique pour *E. coli*, avec risque de propagation rapide des souches résistantes, également chez l’homme, et avec risque de transmission de la résistance vers d’autres germes Gram négatif.

Note: les références sont disponibles sur notre site Web.

DE MOINS EN MOINS DE PREUVES D'UN IMPACT NÉGATIF DU PARACÉTAMOL SUR LE WHEEZING OU L'ASTHME CHEZ LES JEUNES ENFANTS

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 30/08/16]

Il avait été suggéré, sur base d'études observationnelles, que l'utilisation du paracétamol en bas âge pouvait augmenter le risque de wheezing et d'asthme. Dans les Folia de décembre 2010, nous avons conclu que ces études, en raison de leurs limites, n'apportaient pas de réponse définitive et qu'il n'existe aucun argument en faveur d'un lien de causalité. Une étude randomisée en double aveugle, publiée récemment, apporte des preuves solides montrant que le paracétamol est aussi sûr que l'ibuprofène en termes de contrôle de l'asthme, du moins chez les enfants présentant un asthme persistant léger et qui nécessitent un analgésique pour soigner des douleurs ou de la fièvre. Bien que cette étude ne portait pas sur le paracétamol et l'apparition d'asthme, elle contribue néanmoins à infirmer la suggestion de l'impact négatif du paracétamol sur le wheezing ou l'asthme chez les jeunes enfants.

La question de savoir si l'utilisation du paracétamol chez de jeunes enfants augmente le risque de wheezing ou d'asthme fait l'objet de discussions depuis des années. Cette discussion repose sur des données provenant d'études observationnelles, dont les résultats sont contradictoires, et jusqu'à présent, on concluait qu'il n'existait pas suffisamment d'arguments en faveur d'un lien de causalité. En effet, les études observationnelles comportent des limites, et les études ayant observé un lien sont biaisées par la confusion par indication (confounding by indication): les enfants utilisant fréquemment du paracétamol diffèrent en effet des enfants qui en utilisent moins ou pas du tout. Ces enfants présentent plus fréquemment de la fièvre et un malaise (indications pour le paracétamol) parce qu'ils sont par exemple plus sujets aux infections, et les infections virales des voies respiratoires constituent en soi une cause importante de wheezing [voir aussi les Folia de décembre 2010].

En raison des limites des études observationnelles, une étude randomisée en double aveugle a été menée chez des enfants présentant un asthme persistant léger. Cette étude apporte des preuves solides montrant que, chez les enfants présentant un asthme persistant léger et qui nécessitent un

analgésique en raison de douleurs ou de fièvre, le paracétamol est aussi sûr que l'ibuprofène en termes de contrôle de l'asthme. L'utilisation du paracétamol ne doit donc pas être évitée chez ces enfants par crainte d'un contrôle moins bon de l'asthme. Cette étude ne permet pas de savoir si cette recommandation est également valable chez les enfants présentant un asthme plus sévère. Pour des raisons pratiques et éthiques, l'étude n'incluait pas de groupe placebo, et il ne peut donc pas être exclu que tant le paracétamol que l'ibuprofène ont un impact négatif sur le contrôle de l'asthme. L'auteur de l'éditorial juge cette hypothèse toutefois peu plausible étant donné que le nombre d'exacerbations de l'asthme correspondait à l'incidence attendue dans cette population.

Même chez les enfants ayant été exposés in utero au paracétamol, un risque accru de wheezing et d'asthme a été suggéré. Ici aussi, on peut admettre, en s'appuyant sur nos sources [Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al.), Martindale], qu'il n'existe pas suffisamment de preuves en faveur d'un lien de causalité.

Le CBIP conclut, comme dans les Folia de décembre 2010, que le paracétamol reste le premier choix en cas de fièvre chez l'enfant.

1 Sheehan WJ et al. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2016;375:619-30 (doi:10.1056/NEJMoa1515990)
Litonjua AA (editorial). Acetaminophen an asthma – a small sigh of relief? *N Engl J Med* 2016;375:684-5 (doi:10.1056/NEJMe1607629)

