

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Janvier 2011
Volume 38
Numéro 1

Intoxications médicamenteuses:
prise en charge en première ligne
> **p. 1**

Bon à savoir: traitement de
substitution hormonale et risque
de cancer du sein invasif
> **p. 4**

Inhibiteurs de la pompe à protons
et clopidogrel: pas de preuves
d'une interaction cliniquement
significative
> **p. 6**

Informations récentes décembre 2010
> **p. 8**

Deuxième édition du Formulaire
Thérapeutique Magistral
> **p. 9**

Pharmacovigilance: notification en
ligne d'effets indésirables via le site
Web www.fichejaune.be
> **p. 9**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Les médecins généralistes ne sont heureusement que rarement confrontés à des cas d'intoxications médicamenteuses potentiellement fatales. Une prise en charge rapide et appropriée peut néanmoins s'avérer essentielle. Il est donc utile de mettre à jour de temps en temps ses connaissances à ce sujet. Le présent numéro précise quelle doit être la prise en charge méthodique dans ces cas-là, quels sont les médicaments utiles, et ce que l'on doit éviter.

Il est souvent difficile d'évaluer l'impact clinique des interactions des médicaments entre eux ou avec l'alimentation, surtout dans les situations concrètes de la pratique. En effet, de nombreux facteurs entrent en jeu. Les variantes génétiques étant également susceptibles de jouer un rôle important, on est parfois tenté de réaliser des tests génétiques afin de déterminer quelles sont les personnes chez qui une interaction peut être importante. Il faut cependant toujours s'interroger sur le bénéfice escompté de tests supplémentaires. En ce qui concerne l'interaction potentielle entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel, le bénéfice d'un test génétique est insuffisant et n'est d'aucune aide pour optimiser le traitement.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
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 reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements 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)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université 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, M.L. Bouffiuox (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens,
F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre
Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Université Gent),
A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge), K. Vantiegheem.

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

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES: PRISE EN CHARGE EN PREMIERE LIGNE

Cet article discute des principales mesures à prendre lorsqu'on est confronté en première ligne à une intoxication médicamenteuse éventuelle. Il est toujours possible de s'informer auprès du Centre Antipoisons accessible 7 jours sur 7, 24 heures sur 24 au 070 245 245.

Il est important de suivre une prise en charge méthodique.

- En cas de nécessité, le maintien des fonctions vitales et le dégagement des voies respiratoires sont une priorité, de même que l'appel des services de secours.
- Certains symptômes peuvent nécessiter, en première ligne déjà, un traitement médicamenteux urgent, comme c'est le cas p.ex. en cas de dépression respiratoire due à une intoxication aux opiacés (administration de naloxone), de convulsions graves (administration de diazépam par voie rectale), d'agitation sévère (administration d'une benzodiazépine ou d'un antipsychotique), d'hypoglycémie sévère (administration de glucose ou de glucagon).
- Il convient ensuite d'évaluer la gravité de l'intoxication, entre autres à partir d'une (hétéro-)anamnèse et d'un examen clinique.
- A l'exception du glucose, du glucagon et de la naloxone, les antidotes spécifiques ne sont que rarement indiqués en première ligne.
- Bien que l'administration de charbon activé puisse être utile, son utilisation en première ligne n'est en principe pas recommandée en Belgique.

Les intoxications aiguës dues à la prise, intentionnelle ou accidentelle, de médicaments, sont fréquentes et de gravité variable. Selon le "Rapport d'activités 2008" du Centre Antipoisons, les classes de médicaments donnant lieu au plus grand nombre d'appels sont les suivantes (par ordre de fréquence):

- chez les enfants (généralement suite à une prise accidentelle ou à une erreur thérapeutique): médicaments agissant sur le système nerveux central (surtout des benzodiazépines), médicaments agissant sur le système respiratoire (surtout des antitussifs), préparations à usage externe (surtout des désinfectants à base d'alcool), analgésiques;
- chez les adultes (dans presque la moitié des cas, dans le cadre d'une tentative de suicide): médicaments agissant sur le système nerveux central (surtout des benzodiazépines

et des antidépresseurs), analgésiques (AINS, paracétamol, analgésiques morphiniques).

Face à l'éventualité d'une intoxication médicamenteuse, il est important de suivre une prise en charge et un traitement méthodiques. Il est toujours possible de s'informer auprès du Centre Antipoisons accessible 7 jours sur 7, 24 heures sur 24 au 070 245 245.

Maintien des fonctions vitales et traitement symptomatique

Si les signes vitaux sont menacés, il convient d'appeler immédiatement les services de secours (numéro 100 ou 112), en demandant l'assistance du SMUR. Entre-temps, il convient de prendre les mesures de secours classiques (telles que dégager les voies respiratoires, réanimation); la mise en place d'une voie intraveineuse peut également être utile.

Certains symptômes peuvent déjà nécessiter un traitement médicamenteux d'urgence en première ligne. Ils sont repris dans

le tableau, ainsi que le choix et la dose des médicaments à éventuellement administrer.

Symptômes pouvant nécessiter un traitement médicamenteux urgent, avec choix du médicament et posologie

Dépression respiratoire due à une intoxication aux opiacés	<p>Naloxone (amp. 0,4 mg/1ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients non dépendants aux opiacés <ul style="list-style-type: none"> - i.v. lente: dose initiale de 0,4 mg (diluée), à répéter si nécessaire toutes les 2 à 3 minutes (dose maximale 10 mg); - i.m.: dose initiale de 0,4 mg (non diluée), à répéter si nécessaire toutes les 2 à 3 minutes (dose maximale 10 mg); • Patients dépendants aux opiacés: commencer par des doses plus faibles (0,1 à 0,2 mg à la fois) vu le risque de symptômes de sevrage aigu.
Hypoglycémie sévère	<p>Glucose (i.v.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants: solution de glucose à 10%, avec une dose initiale de 0,5 g (= 5 ml) par kg de poids corporel. • Adultes: solution de glucose à 50%, avec une dose initiale maximale de 25 g; dans la plupart des cas, une dose de 10 à 15 g suffit. <p>Glucagon (i.m.)(hypokit 1 mg + 1 ml ser. solv.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 8 ans (ou poids corporel < 25 kg): 0,5 mg • > 8 ans et adultes: 1 mg <p>En cas de réponse insuffisante après 10 minutes, passer à la voie i.v.</p>
Convulsions	<p>Diazépam par voie rectale (amp. 10 mg/2 ml, à l'aide d'une rectiole)</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 1 an: 0,5 mg/kg • 1 - 3 ans: 5 mg (0,2 à 0,5 mg/kg) • > 3 ans: 10 mg (0,2 à 0,5 mg/kg) • adultes: 10 à 20 mg
Agitation sévère	<p>Benzodiazépine ou antipsychotique, par voie orale ou, si cela est impossible, par voie intramusculaire (p.ex. 2 mg de lorazépam, à répéter éventuellement après 45 à 60 minutes; 5 mg d'halopéridol en i.m.)</p>
Vomissements graves	<p>Métoclopramide i.m. (amp. 10 mg/2 ml): 10 mg, à répéter jusqu'à max. 1 mg/kg</p>

Quelques commentaires

- La *dépression respiratoire due à une intoxication aux opiacés* nécessite l'administration urgente de naxolone. Vu que la durée d'action de la naxolone est plus courte que celle des opiacés, il convient de tenir compte d'une récurrence éventuelle de la dépression centrale, et une hospitalisation

avec une surveillance suffisamment longue est souhaitable.

- La *dépression respiratoire due à une intoxication aux benzodiazépines* est rarement grave, à moins que d'autres sédatifs ou de l'alcool aient été pris en même temps. L'administration de flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, n'est pas sans danger (entre

autres risque de symptômes de sevrage aigu, tels qu'une agitation sévère, et de convulsions, notamment en cas de prise d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif) et n'est en principe pas indiquée en première ligne.

- En cas de *troubles de la conscience*, il faut toujours penser à une *hypoglycémie*. En cas d'hypoglycémie sévère, l'administration de glucose hypertonique ou de glucagon doit être envisagée. L'administration intraveineuse de glucose constitue le premier choix, mais en cas d'extrasation, le glucose hypertonique peut provoquer une nécrose tissulaire. Il existe des doutes quant à l'utilité de l'administration de glucagon en cas d'hypoglycémie due à des sulfamidés hypoglycémiant.
- Les *convulsions prolongées* (plus de 5 à 10 minutes) ou les crises répétées sans rétablissement suffisant entre celles-ci, doivent être prises en charge d'urgence. Si l'on décide d'instaurer déjà un traitement médicamenteux avant l'arrivée des secours spécialisés (équipe du SMUR p.ex.), le diazépam par voie rectale constitue le premier choix.
- Une *agitation sévère*, par exemple après une intoxication aux psychotropes, peut nécessiter l'administration d'une benzodiazépine ou d'un antipsychotique. Chez les patients dont l'agitation est due à une intoxication aux sédatifs ou à l'acool, l'administration parentérale d'une benzodiazépine peut provoquer une dépression respiratoire.
- Des *vomissements sévères* peuvent être provoqués par une intoxication entre autres par la digoxine, le lithium, du fer, la théophylline, le paracétamol. L'administration de métoclopramide peut être utile.

Evaluation de la gravité de l'intoxication

En même temps que les mesures décrites plus haut, il convient d'évaluer la gravité de

l'intoxication. Sur base de l'(hétéro-)anamnèse, on peut obtenir des informations sur la nature du (des) médicament(s) ingéré(s), la quantité supposée ingérée, le moment de la prise, et la prise concomitante éventuelle d'alcool ou de drogues. Il faut attirer l'attention sur le fait que l'anamnèse peut fournir des données non fiables, ce qui peut être à l'origine d'une sous-estimation de la gravité de la situation.

Les données provenant de l'examen clinique sont également importantes, mais l'absence de symptômes, en apparence rassurante, peut être trompeuse, p.ex. en cas d'intoxication au paracétamol dans laquelle les symptômes n'apparaissent que très tardivement. En cas d'intoxication intentionnelle, il faudra veiller aussi à assurer une évaluation et une assistance psychiatriques urgentes.

Blocage de l'absorption gastro-intestinale

On ne dispose pas d'études randomisées contrôlées en ce qui concerne les techniques visant à contrecarrer l'absorption gastro-intestinale; les directives suivantes ont été rédigées sur base d'un consensus d'experts.

- Le *charbon activé*, en tant qu'adsorbant, est utile dans la plupart des intoxications potentiellement dangereuses pour autant qu'il soit administré dans l'heure qui suit l'intoxication; son utilité en cas d'administration plus tardive (jusqu'à 4 heures après l'intoxication) est incertaine. L'administration de charbon activé en première ligne n'est en principe pas recommandée en Belgique, étant donné que les avantages potentiels ne contrebalancent pas les risques en cas de contre-indication méconnue, et vu que les services d'urgence ne sont jamais très éloignés.
- Le *lavage gastrique* est rarement réalisé en mi-

lieu spécialisé, et n'est certainement pas recommandé en première ligne. Il convient de prendre en compte des facteurs tels que la gravité de l'intoxication, la probabilité que le lavage gastrique élimine une quantité cliniquement importante (en fonction entre autres du temps écoulé depuis l'ingestion) et le risque lié à la procédure (entre autres aspiration, traumatisme de l'œsophage).

- L'induction de vomissements au moyen du *sirop d'ipéca* n'a plus de place.
- Il n'y a pas d'arguments en faveur de l'utilisation de *laxatifs* ou de *lait* en cas d'intoxications.

Antidotes

- Le *glucose* et le *glucagon* sont indiqués en cas d'hypoglycémie sévère, p.ex. en cas de surdosage de médicaments hypoglycémisants (voir ci-dessus).
- La *naloxone* est utile en cas de dépression respiratoire due à une intoxication aux opiacés (voir ci-dessus).
- Le *flumazénil* n'est en principe pas indiqué en première ligne dans le cadre d'une intoxication aux benzodiazépines (voir ci-dessus).
- L'*acétylcystéine* est administrée par voie intra-

veineuse en cas d'intoxication aiguë au paracétamol (idéalement dans les 8 heures suivant l'ingestion); en Belgique où les services d'urgence ne sont jamais très éloignés, il n'est pas souhaitable et souvent pas réalisable d'administrer de l'acétylcystéine avant l'hospitalisation.

Un hôpital susceptible de prendre en charge des patients atteints d'une intoxication aiguë doit bien entendu disposer d'une série d'antidotes. Des explications détaillées sur les antidotes et sur les moyens de se les procurer sont disponibles sur le site Web du Centre Antipoisons (www.centreampoisons.be).

Quelques références

Anonyme. Intoxication aiguë par ingestion médicamenteuse: premiers soins. Traiter une détresse vitale, évaluer le risque d'aggravation, et, le cas échéant, de détresse psychique. *La Revue Prescrire* 2010;30:356-64
Philips H, D Sutter A, Buylaert W, De Paep P, Calle P et Schrans D. Gebruik van medicatie bij urgenties. Via www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/ab_medicatie_bij_urgenties.pdf
Site Web du Centre Antipoisons: www.poissoncentre.be/sommaire.php?lang=fr, choisir "Professionnels de la santé"

Bon à savoir

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION HORMONALE ET RISQUE DE CANCER DU SEIN INVASIF

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 22/11/2010]

Cinq ans environ après l'arrêt d'un traitement de substitution hormonale, il y a toujours un risque accru de cancer du sein invasif.

Le *JAMA* du 20 octobre 2010 [2010;304:1684-92, avec un éditorial 1719-20] a publié les résultats d'un suivi de l'une des études de la *Women's Health*

Initiative (WHI).

- La première publication de cette étude date de 2002. Il s'agissait d'une étude randomisée contrôlée par placebo sur le traitement de

substitution hormonale (TSH) à base d'estrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone. Cette étude avait été interrompue prématurément en 2002, après une durée de traitement de 5,6 ans en moyenne, en raison d'un risque accru de cancer du sein invasif et d'accidents coronariens; le rapport risques-bénéfices avait été jugé négatif en raison de ces risques accrus, et ce malgré une diminution du risque de cancer colorectal et de fractures [voir Folia de novembre 2002 et d'octobre 2003].

- Les résultats après un suivi supplémentaire de 2,4 ans en moyenne après l'arrêt du TSH (la durée totale du suivi était donc de 8 ans environ) ont été discutés dans les Folia de mai 2008: les résultats révélaient toujours un risque accru de cancer du sein invasif.

- L'étude de 2010 parue dans le *JAMA* révèle les résultats concernant le risque de cancer du sein après un suivi supplémentaire de plus de 5 ans après l'arrêt du TSH; la durée de suivi totale était de 11 ans en moyenne.

- Plus de 5 ans après l'arrêt de l'étude, le risque de cancer du sein invasif chez les femmes ayant suivi un TSH restait statistiquement significativement accru: incidence de 0,42% par an, par rapport à 0,34% par an sous placebo. Ceci revient à un *Number Needed to Harm* (NNH) de 1.250 par an (calculé sur une durée de suivi de 11 ans au total, dont en moyenne 5,6 ans de traitement et 5,4 ans de suivi après l'arrêt du traitement), c.-à-d. que sur 1.250 femmes ayant suivi un TSH, il y avait un cas supplémentaire de cancer du sein invasif par an par rapport au placebo. A titre comparatif, le NNH dans la publication originale de 2002 était également de 1.250 par an (calculé sur une durée

de traitement de 5,6 ans en moyenne), ce qui montre que le risque supplémentaire de cancer du sein invasif suite à un TSH ne diminue donc pas durant les premières années suivant l'arrêt du traitement.

- Dans le groupe TSH, il s'agissait plus fréquemment de cas de cancer du sein avec des ganglions positifs.
- La mortalité liée au cancer du sein était plus élevée chez les femmes ayant suivi un TSH que dans le groupe placebo; la différence était tout juste statistiquement significative. Chez les femmes ayant suivi un TSH, il y avait, sur 10.000 femmes par an, 1,3 plus de décès liés au cancer du sein par rapport au placebo. Les données indiquent également une augmentation de la mortalité totale après le diagnostic de cancer du sein dans le groupe TSH.

Le rapport risques-bénéfices du TSH tel que celui appliqué dans l'étude WHI discutée ici (estrogènes conjugués + acétate de médroxyprogestérone) reste donc négatif plus de 5 ans après l'arrêt du traitement. L'auteur de l'éditorial souligne que l'innocuité en ce qui concerne le risque de cancer du sein d'un traitement de substitution hormonale de courte durée pour soulager les symptômes liés à la ménopause n'est pas prouvée. Il insiste sur la nécessité de mener des études à ce sujet.

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET CLOPIDOGREL: PAS DE PREUVES D'UNE INTERACTION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE

Plusieurs facteurs tels que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons et la présence de variantes génétiques, peuvent influencer le métabolisme du clopidogrel et son effet sur l'activité plaquettaire. Des données provenant d'études avec des critères d'évaluation cliniques tels que des événements cardio-vasculaires n'apportent toutefois pas d'arguments en faveur d'un impact cliniquement significatif de ces facteurs. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît dès lors justifié de prescrire des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients sous clopidogrel qui ont un risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale. Il ne semble pas utile de réaliser des tests génétiques dans le but d'optimiser un traitement par le clopidogrel.

La possibilité d'une interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le clopidogrel a déjà été discutée dans les Folia de juillet 2009 et de janvier 2010. Cette interaction pourrait s'expliquer par le fait que les IPP (surtout l'oméprazole) sont des inhibiteurs du CYP2C19, isoenzyme intervenant dans la transformation du clopidogrel en son métabolite actif. Il a également été suggéré que le clopidogrel pourrait être moins efficace chez les patients dont le gène codant pour le CYP2C19 est absent ou inactif ("poor metabolizers"). Ces données ont conduit la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et l'Agence européenne des médicaments (EMA) à émettre des avertissements au sujet de ce risque potentiel. Afin de vérifier l'importance d'une telle interaction, il ne suffit pas de réaliser des études sur la transformation du clopidogrel en son métabolite actif, ni d'étudier l'influence d'un médicament sur l'agrégation plaquettaire, mais des études avec des critères d'évaluation cliniques tels que des événements cardio-vasculaires s'avèrent nécessaires.

Traitement concomitant par clopidogrel et IPP

Le *New England Journal of Medicine* [2010 ; 363:1909-17] a publié récemment les ré-

sultats de l'étude COGENT, une étude randomisée contrôlée par placebo, ayant évalué l'effet de l'oméprazole chez des patients traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique en raison d'une maladie coronarienne. Par rapport au groupe placebo, les patients traités par l'oméprazole présentaient moins d'événements gastro-intestinaux cliniques (y compris d'hémorragies gastro-intestinales) et de plus, ils ne présentaient pas d'augmentation significative des événements cardio-vasculaires (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation, accident vasculaire cérébral), même chez les patients à risque élevé (p.ex. suite à la mise en place d'un stent). Cette étude comporte cependant certaines limites, notamment en raison du faible pouvoir statistique.

Des experts de l'*American College of Cardiology Foundation* (ACCF), de l'*American College of Gastroenterology* (ACG) et de l'*American Heart Association* (AHA) ont rédigé récemment un texte de consensus sur l'utilisation concomitante de thiényopyridines, tel le clopidogrel, et d'inhibiteurs de la pompe à protons [publié sur le site Web du *JAm Coll Cardiol* 2010 ; doi:

10.1016/j.jacc.2010.09.010]. Lors de la décision de prescrire un IPP en prévention des hémorragies gastro-intestinales chez des patients traités par le clopidogrel, il convient de mettre en balance les bénéfices et les risques attendus tant en ce qui concerne les complications cardio-vasculaires que gastro-intestinales. Selon ce texte de consensus, l'administration d'un IPP n'est recommandée que chez les patients avec un risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale, c.-à-d. les patients avec des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou présentant plusieurs facteurs de risque d'hémorragie gastro-intestinale (âge avancé, prise concomitante d'anticoagulants, d'AINS ou d'acide acétylsalicylique). Chez les patients avec un faible risque d'hémorragie gastro-intestinale, le bénéfice d'un tel traitement prophylactique n'est pas clair et l'administration systématique d'un IPP ou d'un antihistaminique H₂ n'est pas recommandée.

En ce qui concerne les différences éventuelles entre les IPP, il ressort de données pharmacocinétiques *in vitro* que tous les IPP inhibent le CYP2C19 à des degrés variables, mais c'est avec l'oméprazole qu'il existe le plus de preuves. On ne dispose d'aucune étude clinique prospective ayant comparé les IPP entre eux chez des patients traités par le clopidogrel.

Détermination du génotype CYP2C19

Dans une autre étude parue dans le *New England Journal of Medicine* [2010; 363: 1704-14], une détermination du génotype CYP2C19 a été effectuée chez des patients traités par le clopidogrel en raison d'un

syndrome coronarien aigu ou de fibrillation auriculaire. Contrairement à ce qui a été observé dans des études antérieures, le risque d'évènements cardio-vasculaires majeurs n'était pas accru chez les patients dont le gène codant pour le CYP2C19 était absent ou inactif. Ces résultats indiquent qu'une modification du génotype CYP2C19 à elle seule ne suffit pas à influencer la réponse clinique des patients au clopidogrel. D'autres facteurs, environnementaux et médicaux, interviennent également dans le métabolisme du clopidogrel, et la détermination du génotype au moyen de tests génétiques n'a que peu d'intérêt pour évaluer la réponse individuelle au clopidogrel [*Stroke* 2010, 41:2997-3002].

Bien que ces données paraissent rassurantes, la place du clopidogrel reste malgré tout limitée dans la prévention des évènements cardio-vasculaires: dans certains syndromes coronariens aigus, surtout en association à l'acide acétylsalicylique, et dans les situations où l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué ou mal supporté.

Le prasugrel (Efiënt®), une autre thiéno-pyridine, est également disponible depuis juin 2010. Le prasugrel peut être utilisé entre autres chez les patients ayant présenté une thrombose de stent malgré un traitement par le clopidogrel. Le risque d'hémorragies avec le prasugrel est cependant plus élevé qu'avec le clopidogrel [voir Folia de juillet 2010]. Dans l'étude Triton-Timi 38, l'utilisation concomitante d'un IPP et de prasugrel n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des évènements cardio-vasculaires [voir Folia de janvier 2010].

INFORMATIONS RECENTES DECEMBRE 2010

▼ : médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée

- Le **dénosumab (Prolia®▼)**; chapitre 14.18.) est un anticorps monoclonal humain qui diminue la résorption osseuse en bloquant l'activité des ostéoclastes. Il est proposé, en association à un apport adéquat en calcium et en vitamine D, dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures et chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif. Le traitement est administré par voie sous-cutanée à raison d'une injection tous les six mois. Les principaux effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées et des infections; une hypocalcémie et des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rarement rapportés.

Les données concernant l'efficacité du dénosumab sur le risque de fractures ostéoporotiques ne sont pas univoques. Il ressort d'une part d'une méta-analyse de trois études randomisées chez des femmes ménopausées que le dénosumab n'est pas associé à une diminution du risque de fractures. D'autre part, dans une étude randomisée contrôlée par placebo à large échelle, chez des femmes ostéoporotiques (score T compris entre -4 et -2,5) âgées de 60 à 90 ans, un traitement de 3 ans par le dénosumab a entraîné une diminution du risque de fractures vertébrales radiologiques (NNT = 20), de fractures non vertébrales et de fractures de la hanche (NNT = 200; c.-à-d. que 200 femmes devaient être traitées pendant 3 ans par le dénosumab pour prévenir un seul cas supplémentaire de fracture de la hanche). Il est difficile de situer la place du dénosumab dans la prise en charge de l'ostéoporose vu l'absence

de données comparatives par rapport aux autres traitements proposés dans le traitement de l'ostéoporose, et de données quant à son innocuité à long terme, notamment en ce qui concerne le risque connu d'infections et de cancer avec certains anticorps monoclonaux. Il convient en outre de tenir compte de son coût ; aucun remboursement n'est actuellement prévu par l'INAMI (situation au 1^{er} décembre 2010).

- Un **vaccin contre les infections à pneumocoques contre 13 types de pneumocoques (Prevenar 13®▼)**, chapitre 9.1.2.3.4.) est maintenant aussi disponible pour la vaccination des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. Par rapport au vaccin plus ancien contre 7 types de pneumocoques (Prevenar®), Prevenar 13® est un peu moins immunogène contre certains sérotypes, mais il couvre davantage de sérotypes parmi lesquels le sérotype 19A dont l'incidence est relativement élevée en Belgique, en particulier dans les infections sévères à pneumocoques. On ne dispose actuellement d'aucune étude d'efficacité clinique de Prevenar 13® sur l'incidence des pneumonies, ni des otites moyennes aiguës. Le profil d'effets indésirables de Prevenar 13® semble comparable à celui de Prevenar®. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a comparé les vaccins conjugués contre 7 types de pneumocoques (Prevenar®), 10 types de pneumocoques (Synflorix®, voir Folia d'octobre 2010) et 13 types de pneumocoques (Prevenar 13®). Sur base des données immunologiques disponibles et de l'épidémiologie des infections à pneumocoques en Belgique, le CSS est d'avis

qu'il est préférable de remplacer Prevenar® par Prevenar 13® dans le calendrier vaccinal de base dès que les conventions actuelles conclues avec les Communautés arriveront à échéance [voir www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/

documents/ie2divers/19065671.pdf].

Le schéma de primovaccination avec Prevenar 13® est identique à celui mentionné avec Prevenar® dans le calendrier vaccinal de base (voir tableau 9a. dans le Répertoire Commenté des Médicaments).

DEUXIEME EDITION DU FORMULAIRE THERAPEUTIQUE MAGISTRAL

Le Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM) est rédigé par la Commission belge de Pharmacopée et publié par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). La première édition du FTM ne reprenait que les préparations magistrales pour application cutanée. La deuxième édition reprend également les préparations à usage systémique.

- Une version électronique sur cd-rom a été envoyée, fin 2010, à toutes les

pharmacies (et donc pas à tous les pharmaciens).

- Une version électronique sur cd-rom et une version imprimée seront envoyées fin février 2011 à tous les médecins généralistes, dermatologues, internistes généraux, pédiatres et gériatres.

Pour plus d'informations, vous pouvez envoyer un courriel à l'adresse suivante: ftm-tmf@afmps.be

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

NOTIFICATION EN LIGNE D'EFFETS INDESIRABLES VIA www.fichejaune.be

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) a lancé le site Web www.fichejaune.be pour la notification en ligne des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments par les professionnels de la santé au Centre Belge de Pharmacovigilance.

La notification en ligne est une alternative à la « fiche jaune » imprimée ayant comme objectif de rendre la notification d'effets indésirables *simple et conviviale*. Grâce à une augmentation du nombre de notifications et à une amélioration de la qualité de celles-ci, l'AFMPS souhaite contribuer à l'amélioration de la connaissance du profil de sécurité et, de cette façon, à une meilleure sécurité d'emploi des médicaments.

Vous trouverez plus de renseignements sur la notification en ligne, ainsi que de l'information générale au sujet de la pharmacovigilance dans le communiqué « La notification en ligne via le site Web www.fichejaune.be », dans la rubrique « Bon à savoir » sur le site Web www.cbip.be (communiqué de 02/12/10).

Les « fiches jaunes » imprimées seront toujours distribuées avec le Répertoire Commenté des Médicaments et trois fois par an avec les Folia; elles peuvent également être obtenues auprès du Centre Belge de Pharmacovigilance.

Contact Centre belge de Pharmacovigilance:

adversedrugreactions@fagg-afmps.be

