

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Avril 2015
Volume 42
Numéro 4

Traitement de la gale

> **p. 28**

Informations récentes mars 2015:
sous-citrate de bismuth +
métronidazole + tétracycline,
Rhodiola rosea

> **p. 30**

Bon à savoir

- L'étude IMPROVE-IT avec
l'ézétimibe

> **p. 31**

- Tarification par unité

> **p. 32**

- Deux décisions importantes
concernant les médicaments en
Europe

> **p. 33**

- Revue systématique de la
littérature récente sur les effets
indésirables du paracétamol

> **p. 34**

Pharmacovigilance: médicaments
et risque de caries dentaires

> **p. 36**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

La prise en charge de la gale présente un certain nombre de difficultés. Tout d'abord, il n'est pas toujours facile de poser le diagnostic de gale. Par ailleurs, le diagnostic de gale peut mettre mal à l'aise le patient ou le responsable de l'institution dans laquelle réside le patient, vu que la gale est souvent un sujet tabou. Le traitement local nécessitant une application sur tout le corps pose également des problèmes pratiques, avec parfois pour conséquence une moins bonne observance du traitement. Un traitement unique par voie orale semble dès lors une alternative attrayante, mais l'ivermectine a aussi ses limites et n'est pas commercialisée en Belgique. Vous trouverez plus d'informations à ce sujet dans ce numéro des Folia.

La définition des médicaments "bon marché" a été adaptée par l'INAMI: voir communiqué du 31/03/15 dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web.

Note concernant l'envoi par la poste des Folia et du Répertoire aux médecins, pharmaciens et dentistes, et concernant les changements d'adresse

Pour l'envoi des Folia Pharmacotherapeutica et du Répertoire Commenté des Médicaments, nous reprenons l'adresse postale des médecins, pharmaciens et dentistes à partir de la base de données de la Banque-Carrefour de la Sécurité Sociale; ceci signifie que ces publications sont envoyées uniquement à l'adresse privée. Les médecins, pharmaciens et dentistes ne doivent pas communiquer des changements d'adresse postale au CBIP; ces changements nous sont transmis par la Banque-Carrefour. Il peut toutefois y avoir un délai de 2 à 3 mois avant que les publications ne soient envoyées à la nouvelle adresse postale.

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

CBIP
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 (à propos des change-
ments 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 (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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

TRAITEMENT DE LA GALE

Dans la prise en charge de la gale, outre les mesures d'hygiène et de désinfection, l'application locale de crème de perméthrine à 5% est le traitement de premier choix; le benzyl benzoate en émulsion à 25% est une autre possibilité, bien que moins efficace. L'ivermectine est le seul traitement par voie orale de la gale, mais elle n'est pas enregistrée ni commercialisée en Belgique; elle peut être importée de France ou des Pays-Bas où elle est enregistrée pour le traitement de la gale. L'ivermectine est une option thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au traitement topique, ainsi qu'en association à un traitement topique, dans le traitement de la gale croûteuse (syn. gale norvégienne).

La presse fait régulièrement état de recrudescences de cas de gale dans certaines collectivités telles que les écoles et les maisons de repos et de soins. La gale est une parasitose cutanée gênante et très contagieuse, mais sans gravité, dont l'incidence connaît des fluctuations cycliques. La gale est due à la colonisation de l'épiderme par un acarien, *Sarcoptes scabiei hominis*. La transmission se fait surtout par contacts directs, mais aussi de façon indirecte (literie, vêtements...). La promiscuité, la vie en communauté avec des contacts cutanés fréquents et le manque d'hygiène sont des facteurs favorisants, mais la gale se rencontre à tous les âges et dans tous les niveaux sociaux.

Tableau clinique

La période d'incubation de la gale est silencieuse et dure généralement 3 à 4 semaines au cours desquelles le patient est déjà contagieux. Après la période d'incubation, la gale commune se manifeste par un prurit intense à recrudescence nocturne, et par des lésions cutanées spécifiques (sillons scabieux) prédominant au niveau de la face palmaire des poignets, des espaces interdigitaux, des plis axillaires antérieurs, au niveau des seins et des organes génitaux externes. Le tableau clinique typique de la gale est souvent masqué par des lésions fréquentes de grattage, des petites papules, une

eczématisation ou une surinfection. En cas de gale croûteuse (syn. gale norvégienne), le prurit est généralement beaucoup moins prononcé voire absent, et on observe des lésions croûteuses ou kératosiques disséminées; cette forme se rencontre surtout chez les patients immunodéprimés et chez les personnes âgées, en particulier les plus sédentaires.

Traitement

L'objectif du traitement vise à réduire les symptômes, éliminer les parasites et prévenir la contamination.

Mesures non médicamenteuses

Après contact avec un patient atteint de la gale, il est recommandé de se laver les mains à l'eau tiède et au savon pour prévenir la transmission de l'infection. Les solutions antiseptiques sont inefficaces contre les parasites. Le linge et la literie doivent être lavés à plus de 60°C. Lors de la survenue d'un cas de gale dans un établissement, il est recommandé d'isoler le patient jusqu'à 48 heures après le début du traitement. Un traitement préventif du personnel n'est pas recommandé.

Traitement médicamenteux antiparasitaire

- Un traitement local par la **perméthrine en crème à 5%** (Zalvor® ou en magistrale¹)

1 Perméthrine crème hydrophile à 5% FTM

est considéré comme le traitement de premier choix. Une seule application est en principe suffisante mais une deuxième application à une semaine d'intervalle est recommandée dans les cas sévères ou en cas de doute quant à une application correcte. La perméthrine doit être appliquée sur tout le corps (du bord de la mâchoire jusqu'aux pieds) pendant 8 à 12 heures, puis elle doit être éliminée par lavage. Une telle application est cependant fastidieuse et peut occasionner des problèmes d'observance. Une irritation cutanée est possible.

- Le **benzyl benzoate** en émulsion à 25% (en magistrale²) est une autre possibilité; il est moins efficace et beaucoup plus irritant que la perméthrine mais beaucoup moins onéreux. Le benzyl benzoate doit être appliqué sur tout le corps une fois par jour pendant au moins 3 jours consécutifs, puis il doit être éliminé par lavage. Des cas d'allergie de contact ont été décrits.

- L'**ivermectine**, un antiparasitaire utilisé depuis longtemps en médecine vétérinaire, est le seul traitement par voie orale de la gale. L'ivermectine n'est pas enregistrée ni commercialisée en Belgique, mais elle peut être importée p.ex. de France ou des Pays-Bas où elle est commercialisée sous le nom de spécialité Stromectol®. La posologie recommandée est de 0,2 mg/kg de poids corporel (soit 12 mg pour un adulte de 60 kg) en une seule prise par voie orale. Etant donné que l'ivermectine n'agit pas sur les œufs de l'acarien, une deuxième dose peut être envisagée après 8 à 15 jours en cas d'infection sévère ou d'apparition de nou-

velles lésions galeuses. Il est fréquent que le prurit persiste un certain temps après le traitement, et la simple persistance de celui-ci ou de lésions de grattage ne justifie pas l'administration d'une deuxième dose. Les effets indésirables de l'ivermectine sont peu fréquents et généralement sans gravité: exacerbation passagère du prurit, céphalées, vertiges, troubles digestifs. Des effets indésirables plus sérieux tels que hépatite, tachycardie, dyspnée ont toutefois été rapportés chez des personnes âgées. L'ivermectine est contre-indiquée pendant la grossesse et la période d'allaitement ainsi que chez les enfants de moins de 15 kg.

Dans le traitement de la gale commune (non compliquée), l'efficacité de l'ivermectine est comparable à celle des traitements topiques. On ne dispose pas de données comparatives dans des groupes particuliers tels que les enfants ou les personnes âgées. Chez les patients atteints de la gale croûteuse, l'ivermectine n'est pas un traitement suffisant et l'association de perméthrine par voie locale et d'ivermectine par voie orale est généralement recommandée. L'ivermectine apparaît donc comme une option thérapeutique dans le traitement de la gale en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements topiques, ainsi qu'en association à un traitement topique dans le traitement de gale croûteuse.^{3,4,5} Son coût est toutefois plus élevé que celui des traitements topiques.

Traitement antiprurigineux

Malgré un traitement antiparasitaire efficace, le prurit peut persister pendant plusieurs

2 Benzyle benzoate émulsion à 25% FTM

3 *N Engl J Med* 2010; 362: 717-25 (doi: 10.1056/NEJMct0910329)

4 *Rev Med Liège* 2005 ; 60 : 210-3

5 *La Revue Prescrire* 2013;33:77

semaines et les lésions ne disparaissent que lentement. L'administration d'un antihistaminique H₁ par voie orale ou l'application locale d'un corticostéroïde peut être utile pour apaiser le prurit, bien que l'efficacité de ces médicaments dans cette indication ne soit pas bien étayée.

Note

En ce qui concerne la prescription de médicaments indisponibles en Belgique, voir Folia de septembre 2013.

Informations récentes mars 2015

▼ : médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- L'association fixe de **sous-citrate de bismuth + métronidazole + tétracycline (Tryplera®)**, chapitre 3.1.3.) est proposée, en association à l'oméprazole, pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal. La posologie recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit est de 3 capsules 4 fois par jour, soit 12 capsules par jour (correspondant à une dose journalière de 480 mg de sous-citrate de bismuth, 1,5 g de métronidazole et 1,5 g de tétracycline), pendant 10 jours. Les effets indésirables, contre-indications et interactions sont ceux des différents constituants. Les principaux effets indésirables rapportés avec cette association consistent en des troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales), une dysgueusie (avec goût métallique), des céphalées, des vertiges et de la somnolence. Une coloration noire des selles, une décoloration de la langue, des stomatites, des candidoses et des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées. Dans les études, la quadrithérapie (sous-citrate de bismuth+ métronidazole + tétracycline

+ oméprazole) est apparue au moins aussi efficace que la trithérapie (amoxicilline + clarithromycine + oméprazole), mais on ne dispose pas d'études comparatives chez des patients en échec du traitement de référence. Selon les recommandations de NICE et de BAPCOC, la trithérapie par oméprazole + amoxicilline ou métronidazole + clarithromycine reste le traitement de référence en première ligne [voir aussi Folia d'avril 2009]. La quadrithérapie peut avoir une place en cas d'échec de la trithérapie, p. ex. en cas de résistance à la clarithromycine.¹

- **Rodizen®**▼ (chapitre 10.1.3.) est une nouvelle spécialité à base d'un extrait sec de *Rhodolia rosea* qui est proposée pour soulager les symptômes de stress et de surmenage. Il s'agit d'un médicament à base de plantes enregistré sur base d'un «usage traditionnel», dont le mécanisme d'action n'est pas connu et pour lequel il n'existe pas de preuves d'efficacité et d'innocuité. [En ce qui concerne la réglementation concernant les médicaments à base de plantes, voir Folia d'avril 2011].

1 NICE Guidelines CG184, 2014 (www.nice.org.uk); BAPCOC (www.health.belgium.be/antibiotics); *La Revue Prescrire* 2013; 33:92-6

L'ÉTUDE IMPROVE-IT AVEC L'ÉZÉTİMIBE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 26/02/15]

Ces derniers mois, beaucoup d'attention s'est portée dans le monde médical sur l'étude IMPROVE-IT, dont les résultats ont été présentés au congrès annuel de l'*American Heart Association* (AHA)¹ en novembre 2014, mais n'ont pas encore été publiés dans une revue *peer-reviewed*.

Dans cette étude menée en double-aveugle et contrôlée par placebo, des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé et ayant présenté de plus un syndrome coronarien récent, ont été randomisés et ont reçu un traitement par l'ézétimibe à raison de 10 mg par jour ou un placebo, en plus d'un traitement par la simvastatine à raison de 40 mg par jour. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était une combinaison de la mortalité cardio-vasculaire, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, de l'angor instable ayant nécessité une hospitalisation, et de la revascularisation coronaire. Après une période de suivi de 7 ans, ce critère d'évaluation primaire est apparu chez 32,7% des personnes traitées par l'ézétimibe par rapport à 34,7% dans le groupe placebo, une différence statistiquement significative mais dont la signification clinique paraît modeste. Ces résultats signifient en effet qu'il fallait traiter 50 patients par l'ézétimibe pendant 7 ans pour éviter un évènement supplémentaire. Le bénéfice constaté s'explique surtout par une diminution significative du nombre d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux; la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale n'avaient pas diminué de manière significative. Le risque d'effets indésirables parmi

lesquels aussi des problèmes musculaires et des cancers, ne semblait pas plus élevé chez les patients traités par l'ézétimibe + simvastatine par rapport aux patients traités uniquement par la simvastatine. Pendant toute la durée du traitement, la diminution du taux de LDL-cholestérol était plus prononcée chez les patients traités par l'ézétimibe, comparé au placebo; en ce qui concerne le HDL-cholestérol, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes.

Quelques commentaires

- Les résultats ci-dessus ont été récemment rapportés au congrès de l'AHA¹.
- La diminution plus prononcée du LDL-cholestérol chez les patients traités par l'ézétimibe a été considérée par certains comme une confirmation de l'hypothèse qu'une réduction de LDL-cholestérol serait un bon marqueur de la diminution du risque cardio-vasculaire. Un lien causal entre le taux de LDL-cholestérol et le risque cardio-vasculaire n'a cependant pas été démontré, et on ne peut pas conclure non plus que les médicaments (à venir) diminuant le LDL-cholestérol pourraient avoir un impact favorable sur le risque cardio-vasculaire.
- Les résultats de cette étude, menée chez des patients avec un risque élevé, ne peuvent pas être extrapolés à une population avec un risque cardio-vasculaire plus faible.
- Le CBIP estime qu'il faut attendre les données complètes de l'étude IMPROVE pour pouvoir se prononcer quant à la place exacte et à une plus-value éventuelle de l'association d'ézétimibe et d'une statine; nous reviendrons sur ce sujet dès que ces données seront disponibles.

1 http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS14-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_468855_Article.jsp#improve-it

TARIFICATION PAR UNITÉ

[version adaptée du communiqué du 24 avril 2014 sur notre site Web]

Depuis le 1^{er} avril 2015, le pharmacien doit tarifier par unité les spécialités sous forme orale solide (p.ex. les comprimés) remboursables, délivrées en pharmacie publique aux patients résidant dans une maison de repos. La délivrance de médicaments par unité n'est pas encore obligatoire. Pour le médecin, rien ne change: la prescription médicamenteuse classique reste d'application.

De quoi s'agit-il ?

La tarification par unité (TPU)¹ est instaurée dans le cadre de l'objectif budgétaire pour l'assurance maladie 2013-2015, et est obligatoire depuis le 1^{er} avril 2015 pour les spécialités sous forme orale solide remboursables telles que les comprimés ou les capsules, et ce aussi bien en cas de traitement aigu que de traitement chronique. La tarification par unité se limite aux médicaments délivrés en pharmacie publique à des personnes qui résident en maison de repos ou en maison de repos et de soins (MRPA/MRS), et ne concerne donc pas les séjours de courte durée.

Comment se fera la tarification ?

Lors de l'exécution d'une prescription, le pharmacien est obligé de tarifier à l'unité, par périodes de 7 jours. La tarification se fera moyennant une nouvelle base de remboursement à l'unité, calculé(e) sur base du plus grand conditionnement public remboursable disponible. Les modalités administratives et pratiques de la TPU pour le pharmacien sont complexes, et l'objectif n'est pas ici de rentrer dans les détails. Pour plus d'informations, nous renvoyons aux communiqués des associations de pharmaciens et de l'INAMI.

Comment le pharmacien peut-il délivrer?

Le pharmacien reste libre de délivrer sous forme de :

- conditionnement public;
- conditionnement fractionné, donc par plaquette;
- « préparation de médication individuelle » (PMI)² : il s'agit d'une délivrance par unité, manuelle ou robotisée. La PMI consiste pour le pharmacien à prélever un ou plusieurs médicaments de leur conditionnement primaire et à les regrouper dans un seul conditionnement fermé individuel, destiné à l'administration à un patient donné à un moment déterminé.

Comment le médecin doit-il prescrire?

La prescription médicamenteuse classique, avec mention de la spécialité ou du principe actif (prescription en DCI, voir Folia d'août 2010), reste d'application. A l'avenir, la prescription classique sera remplacée par un schéma de médication, qui aura la même valeur qu'une prescription. Dans ce schéma de médication seront mentionnés tous les médicaments, ainsi que la durée du traitement, ce qui devrait faciliter la communication entre le(s) médecin(s), le pharmacien et le personnel soignant dans les maisons de repos.

1 www.inami.fgov.be > mot-clé : 'tarification par unité'

2 Pour plus d'informations sur PMI, voir www.afmps.be > mot-clé : 'PMI'

DEUX DÉCISIONS IMPORTANTES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS EN EUROPE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 06/11/14]

(1) L'EMA opte pour plus de transparence sur les données des études cliniques

L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency ou EMA) a décidé le 2 octobre 2014 de se montrer plus transparente en ce qui concerne la mise à disposition des données provenant d'études cliniques. Les « rapports d'études cliniques » (*Clinical Study Reports*) des médicaments pour lesquels une demande d'enregistrement selon la procédure centralisée aura été introduite auprès de l'EMA après le 1^{er} janvier 2015, seront rendus publics. Les « rapports d'études cliniques » sont des rapports détaillés des études cliniques individuelles introduites dans le cadre de la procédure d'enregistrement. Ils seront rendus publics dès qu'une autorisation définitive aura été accordée au médicament par la Commission européenne. Etant donné qu'une procédure d'enregistrement dure environ 18 mois, on peut s'attendre concrètement à ce que les premiers "rapports d'études cliniques" soient disponibles d'ici mi-2016. En ce qui concerne la mise à disposition des "rapports d'études cliniques" concernant de nouvelles indications de médicaments déjà enregistrés, cette disposition sera d'application à partir du 1^{er} juillet 2015. Les données ne seront accessibles au public que sur écran; les investisseurs pourront quant à eux télécharger les données, après identification.

[Plus d'informations sur www.ema.europa.eu (> About us > How we work > Transparency > Release clinical-trial data); plus d'informations sur les "rapports d'études cliniques" sur www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf].

Cette décision de l'EMA est certainement à saluer: elle apporte plus de transparence sur les données des études cliniques, ce qui était déjà plaidé depuis plusieurs années par plusieurs groupes de recherche, dont la *Cochrane Collaboration*. On peut citer à titre d'exemple la nouvelle analyse de l'efficacité du médicament antiviral oseltamivir après la mise à disposition de toutes les données d'étude, et ce avant que cette décision ait été prise par l'EMA [voir Folia de juillet-août 2014].

Bien que cette décision soit un pas dans la bonne direction, il convient d'émettre quelques réserves: (1) aucune décision n'a été prise concernant la publication des « rapports d'études cliniques » des médicaments dont la demande d'enregistrement a été introduite avant le 1^{er} janvier 2015, c.-à-d. pour pratiquement tous les médicaments actuellement disponibles; (2) aucune décision n'a été prise quant à la mise à disposition des « données individuelles des patients », c.-à-d. les résultats individuels de chaque participant inclus dans une étude clinique; (3) certains éléments dans le rapport peuvent être censurés pour des raisons de « confidentialité commerciale »; (4) la nouvelle politique de transparence ne concerne que les études cliniques incluses par le fabricant dans le dossier d'enregistrement, les études non incluses échappent à la règle [BMJ 2014;349:g6086; site Web de la *International Society of Drug Bulletins* (www.isdbweb.org/en/publications/view/ema-s-final-policy-on-access-to-clinical-data-proactive-access-to-some-data-but-strings-attached); site Web de *La Revue Prescrire* (www.prescrire.org/Fr/1/194/48278/3840/3305/SubReportDetails.aspx)].

(2) *Au sein de la nouvelle Commission européenne, les médicaments et les dispositifs médicaux restent de la compétence de la Direction générale "Santé et consommateurs"*

Les médicaments et les dispositifs médicaux restent de la compétence de la Direction générale "Santé et consommateurs" au sein de la nouvelle Commission européenne, comme c'est le cas depuis 2009. Le nouveau président de la Commission européenne avait d'abord décidé de transférer la compétence à la Direction générale "Marché intérieur et

services", comme c'était le cas jusqu'en 2009. Cette décision a suscité de nombreuses protestations de différents acteurs. En revenant sur cette décision, la Commission européenne montre qu'elle fait tout de même primer la santé sur les intérêts économiques [site Web de la *International Society of Drug Bulletins* www.isdbweb.org/publications/view/medicines-are-not-just-a-commodity; site Web de *La Revue Prescrire* www.prescrire.org/Fr/1/194/48278/3868/3305/SubReportDetails.aspx].

REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE RÉCENTE SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES DU PARACÉTAMOL

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 12/03/15]

Une revue systématique d'études observationnelles sur les effets indésirables du paracétamol est parue le 2 mars 2015.¹ Les auteurs de l'étude signalent une augmentation dose-dépendante de la mortalité totale et d'effets indésirables cardio-vasculaires, gastro-intestinaux et rénaux sévères avec le paracétamol. Une interprétation critique des résultats ne permet toutefois pas de conclure qu'il existe un lien causal entre le paracétamol et les différents effets indésirables décrits. Vous trouverez ci-dessous quelques détails ainsi que quelques commentaires sur cette étude qui a fait l'objet d'une attention particulière dans les médias.

Quelques détails concernant l'étude

– Pour la revue de la littérature, 1.888 études observationnelles ont été sélectionnées, dont 8 études de cohorte ont été finalement incluses. Ces 8 études de cohorte étaient les

seules études qui répondaient aux critères d'inclusion (âge des patients > 18 ans; posologie: 0,5 g à 1 g par dose, toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à maximum 4 g par jour).

– Le niveau de preuve des résultats dans les études avait été quoté par les auteurs de la revue de la littérature comme "faible" ou "très faible".

– Les résultats n'ont pas pu être regroupés en raison de l'hétérogénéité entre les études (type de patients inclus; paracétamol en vente libre (OTC) versus sous prescription, quantification de la consommation de paracétamol, p.ex. nombre de jours d'utilisation par mois versus nombre total de grammes de paracétamol sur plusieurs années).

– Les études incluses dans la revue de la littérature montrent une augmentation dose-dépendante de la mortalité totale, des événements cardio-vasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), des effets indési-

1 *Ann Rheum Dis* (doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914), publication en ligne au 01/02/15; l'article complet peut être consulté sur <http://ard.bmj.com/content/early/2015/02/09/annrheumdis-2014-206914>. L'étude a été discutée également dans le *British Medical Journal* [2015;350:h1186 (doi:10.1136/bmj.h1186)]

rables gastro-intestinaux (ulcère gastro-duodénal et complications telles que des hémorragies) et des effets indésirables rénaux (entre autres diminution de la filtration glomérulaire) par rapport à l'absence de paracétamol.

Quelques commentaires

- Il s'agit ici d'une revue de la littérature d'études observationnelles non randomisées. Les études observationnelles constituent une méthodologie souvent utilisée pour étudier des effets indésirables car elles sont plus appropriées que les études randomisées pour évaluer les avantages et les inconvénients d'un médicament en situation réelle d'utilisation [voir aussi Folia d'octobre 2005]. Les études randomisées ont toutefois un meilleur niveau de preuve, mais elles ne sont souvent pas appropriées pour évaluer les effets indésirables (p.ex. en raison de la nécessité d'un nombre élevé de patients pour étudier des effets indésirables rares, et des faibles possibilités d'extrapolation en raison de critères d'inclusion et d'exclusion stricts). Des études observationnelles rigoureuses ont donc certainement leur place mais elles doivent être évaluées de manière très critique en raison de l'existence éventuelle de biais et de variables confondantes.

- Une interprétation critique des résultats de cette revue de la littérature ne permet pas de conclure qu'il existe un lien causal entre le paracétamol et les différents effets indésirables décrits. Les principales limites de cette revue systématique sont le nombre limité d'études incluses, et la faible qualité des études incluses, avec une forte suspicion de biais et de variables confondantes. Ainsi, les résultats peuvent être faussés par le fait que les informations concernant une pathologie sous-jacente chez ces patients ou concernant l'emploi d'autres médicaments que le paracétamol ne sont pas documentées. Dans l'étude incluse ayant montré une mortalité ac-

crue, le lien entre le paracétamol et la mortalité accrue peut dès lors s'expliquer par l'affection ou les symptômes pour lesquels le paracétamol était administré plutôt que par le paracétamol lui-même (*confounding by indication*).

- L'étude ne modifie pas la place du paracétamol comme analgésique et antipyrétique de premier choix. Il va de soi que pour le paracétamol, comme pour chaque médicament, les avantages et inconvénients doivent être mis en balance. Nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments (chapitre 8.1. et chapitre 8.2.) pour la discussion concernant la place du paracétamol dans la fièvre et la douleur. En ce qui concerne la fièvre, il est important d'informer les patients du fait qu'un traitement médicamenteux ne s'avère pas toujours nécessaire. En cas d'usage prolongé de paracétamol en raison de douleurs, il est utile de réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement. Dans les situations douloureuses pour lesquelles il existe peu de preuves d'un effet favorable du paracétamol (p.ex. en cas de lombalgies aiguës, voir Folia d'octobre 2014), l'effet du paracétamol doit être suivi afin d'éviter un emploi inutile. Le risque d'effets indésirables du paracétamol est faible mais l'hépatotoxicité en cas de surdosage constitue un problème grave. La prudence est certainement de mise chez les patients dont le seuil d'hépatotoxicité du paracétamol est abaissé: les enfants, les adultes très maigres (< 50 kg), les personnes très âgées et les personnes présentant les facteurs de risque suivants: alcoolisme, malnutrition chronique, insuffisance hépatique ou rénale [voir Folia d'avril 2011].

- De nombreuses préparations à base de paracétamol sont en vente libre, sous divers noms de spécialités. Une prise non intentionnelle de paracétamol sous différents noms de spécialités peut être la cause d'un surdosage et doit absolument être évitée.

MÉDICAMENTS ET RISQUE DE CARIES DENTAIRES

Les caries dentaires sont la conséquence d'un processus de déminéralisation causé par des acides qui sont produits par certaines bactéries (surtout *Streptococcus mutans* et lactobacilles) à partir de sucres. La présence prolongée ou fréquente de sucre dans la bouche, le brossage dentaire insuffisant et la diminution de la production salivaire favorisent l'apparition de caries dentaires. Un article paru dans *La Revue Prescrire* [2014;34:750-55] attire l'attention sur les médicaments exposant aux caries dentaires. On ignore l'impact de la durée du traitement et quelle est l'incidence des caries. Il s'agit principalement des médicaments suivants.

- **Médicaments riches en sucre:** sirops ou autres formes orales riches en sucre.

- **Médicaments induisant une sécheresse de la bouche.**

- *Substances à effet anticholinergique:* il s'agit de médicaments utilisés pour leur effet anticholinergique: atropine, bromure de butylhyoscine, anticholinergiques utilisés dans l'asthme et la BPCO (par inhalation), dans la maladie de Parkinson, dans les troubles de la fonction vésicale, et certains mydriatiques et cycloplégiques. Il s'agit aussi de médicaments à propriétés anticholinergiques qui ne sont pas utilisés pour ces propriétés, mais qui ont néanmoins des effets indésirables anticholinergiques, par exemple la plupart des antidépresseurs tricycliques et apparentés, certains ISRS, antipsychotiques et antihistaminiques H_1 , le néfopam, le disopyramide [voir Introduction du Répertoire (Intro.6.2.3.) pour une liste plus complète].
- *Les médicaments inhibant les récepteurs α_1 ou stimulant les récepteurs α_2 présynaptiques:*

entre autres les α_1 -bloquants utilisés dans l'hypertension et dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, les β -bloquants à effet α -bloquant (carvédilol, labétalol), et les antihypertenseurs centraux (clonidine, méthylidopa, moxonidine).

- *Autres médicaments:* entre autres certains diurétiques (thiazides, furosémide), les antitumoraux cytotoxiques, les dérivés de l'amphétamine (y compris le bupropion et le méthylphénidate), les opiacés, le lopéramide, la propafénone.
- A côté de cette liste de médicaments basée sur l'article de *La Revue Prescrire*, nous avons mentionné dans les Folia de janvier 2010 qu'il existe aussi des données indiquant une sécheresse de la bouche avec les benzodiazépines, les IPP et l'iode radioactif.

Il est important que les patients ou les parents d'enfants qui prennent des médicaments pouvant favoriser la formation de caries dentaires soient informés de ce risque. Boire un verre d'eau et se brosser les dents après la prise d'un médicament riche en sucre permet de limiter le risque de caries dentaires. Dans la mesure du possible, on évitera la prise de médicaments riches en sucre le soir; si cela n'est pas possible, il est en tout cas conseillé de se brosser les dents après la dernière dose. En ce qui concerne la prise en charge de la sécheresse de la bouche, nous renvoyons aux Folia de janvier 2010: la prise de médicaments pouvant provoquer une sécheresse de la bouche doit aussi de préférence être évitée le soir. Pour prévenir les caries, une bonne hygiène buccale est évidemment importante [voir Folia d'avril 2013 concernant les dentifrices à base de fluorure].

