

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Décembre 2011
Volume 38
Numéro 12

Fiches de transparence: mise à jour
> **p. 100**

En bref: connaissez-vous
« Folia Express » ?
> **p. 104**

Bon à savoir: vaccination contre la
grippe dans les groupes à risque et
chez les personnes âgées
> **p. 105**

Commentaires
- Remboursement de la mémantine
> **p. 105**
- Quand faut-il interrompre un
traitement médicamenteux avant
une intervention chirurgicale ?
> **p. 106**

Informations récentes novembre 2011
> **p. 107**

Pharmacovigilance
- Bisphosphonates et risque de
fractures de stress atypiques
> **p. 108**
- Notification en ligne d'effets
indésirables
> **p. 108**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Le présent numéro des Folia vous propose la seconde partie de la mise à jour des Fiches de transparence pour l'année 2011. La première moitié des Fiches de transparence est mise à jour en juin, la deuxième moitié a lieu en décembre. Ces mises à jour vous permettent de rester informés, en quelques pages, des nouvelles données concernant toute une série de sujets essentiels.

REMERCIEMENTS AUX EXPERTS

Les Folia sont édités sous la responsabilité du C.B.I.P. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2011:

C. Ameloot, Y. Antonissen, M. Berlière, V. Biname, S. Boonen, J. Bosmans, D. Boudry, W. Buylaert, R. Cauwels, P. Chevalier, I. Colle, T. De Backer, J. De Hoon, F. De Keyser, C. Delaey, M. De Meyere, B. De Schuiteneer, M. Dhont, P. Durez, M. Essoh, R. Fiasse, F. Froyman, N. Godefroid, H. Habraken, J. Hamdani, K. Hoppenbrouwers, Y. Horsmans, A. Ivanoiu, A. Jeanjean, B. le Polain, M. Mostin, R. Moriaux, G. Musch, P. Neels, W. Peetermans, A. Persu, B. Pirotte, M. Ponchon, J.Y. Reginster, W. Stevens, M. Temmerman, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, M. Van de Casteele, J. Vandenhoven, G. Vandermeiren, J. Vande Walle, F. Van Gompel, M. Van Ranst, M. Van Winckel, M. Vroenhove, R. Westhovens.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef

Prof. Dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

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 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)

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. Bouffieux (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, E. Delmée, 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 Farmacotherapeutische 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.

Prise en charge de l'ADHD

Il s'avère que, comme le méthylphénidate, l'atomoxétine ralentit elle aussi la croissance chez les enfants, en particulier durant la première année de traitement [*La Revue Prescrire* 2011;31:108-9].

D'après les résultats d'une étude de petite taille menée chez des enfants atteints d'ADHD, un régime restrictif de 5 semaines, excluant certains éléments nutritionnels, peut avoir un effet positif sur les symptômes [*Lancet* 2011;377:494-503]. L'étude présente cependant un certain nombre de limites. Lors d'un régime d'éviction, une surveillance professionnelle est nécessaire afin de veiller à éviter les carences nutritionnelles [*Lancet* 2011;377:446-8, avec un commentaire dans *J Watch* February 28, 2011].

Prise en charge des troubles anxieux

Trouble anxieux généralisé

Des antipsychotiques sont parfois prescrits en cas de troubles anxieux résistants à d'autres thérapies, alors qu'ils ne sont pas enregistrés dans cette indication [*Evid Based Ment Health* 2011;14:76 (doi:10.1136/ebmh1171)]. Une synthèse de la Cochrane Collaboration concernant l'efficacité des antipsychotiques "atypiques" concluait, sur base d'études récentes, que la quétiapine peut diminuer les symptômes chez les patients présentant un trouble anxieux généralisé. L'effet est comparable à celui des antidépresseurs, mais des effets indésirables apparaissent chez plus d'un patient sur trois. Le traitement est souvent interrompu en raison d'effets indésirables tels qu'une prise de poids, de la sédation ou des effets extrapyramidaux. On ne dispose pas suffi-

samment de données pour pouvoir se prononcer sur l'efficacité de l'olanzapine et de la rispéridone dans le trouble anxieux généralisé. L'ajout de quétiapine, d'olanzapine ou de rispéridone à un traitement par des antidépresseurs ne présente aucun bénéfice supplémentaire [*Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008120. (doi:10.1002/14651858.CD008120.pub2)].

Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate

Une mise à jour précédente de la Fiche de transparence mentionnait des études avec le *Serenoa repens* dans lesquelles aucune efficacité n'avait pu être démontrée par rapport au placebo; des critiques avaient toutefois été formulées en raison de la faible dose qui avait été utilisée. Une étude contrôlée par placebo a évalué l'effet d'une augmentation de la dose de *Serenoa repens* de 320 mg à 640 mg après 24 semaines et jusqu'à 960 mg après 48 semaines, à partir d'une liste validée de scores symptomatiques (AUASI, 0-35). Après 72 semaines, la différence entre le *Serenoa repens* et le placebo était de 0,79 points, soit une différence non significative [*JAMA* 2011;306:1344-51 (doi:10.1001/jama.2011.1364)].

Prise en charge des dermatomycoses

Une directive récente [CKS, Pityriasis versicolor, www.cks.nhs.uk] et une synthèse méthodique approfondie [*Arch Dermatol* 2010;146:1132-40, avec un commentaire dans *Minerva* 2011;10:62-3] rassemblent les preuves disponibles concernant le traitement du Pityriasis versicolor. Les études incluses sont généralement de petite taille et de mauvaise qualité méthodologique. Le traitement

local par des dérivés azoliques, le sulfure de sélénium ou la terbinafine s'avérait plus efficace que le placebo. Le traitement oral a été étudié de manière plus limitée: les dérivés azoliques s'avéraient plus efficaces que le placebo; on ne dispose pas d'études avec d'autres traitements par voie systémique. Les preuves ne sont pas suffisantes pour déterminer un traitement de premier choix entre les divers traitements locaux, et entre la voie d'administration locale ou orale.

Prise en charge de la leucorrhée

Il ressort d'une étude de bonne qualité menée chez des femmes chinoises, qu'un traitement de courte durée par voie vaginale avec une préparation hautement dosée en lactobacilles diminue le nombre de récurrences de vaginose bactérienne. Onze mois après l'arrêt du traitement, le NNT (*number needed to treat*) était de 6. Il n'est pas clair si les résultats de cette étude peuvent être généralisés à d'autres populations ou à d'autres préparations probiotiques de composition différente [*Am J Obstet Gynecol* 2010;203:120.e1-120.e6 (doi:10.1016/j.ajog.2010.05.023)].

Prise en charge de l'insomnie

Des études récentes révèlent qu'une thérapie comportementale et cognitive de courte durée comprenant 4 séances est susceptible d'améliorer considérablement le sommeil, même chez les personnes âgées [*Arch Intern Med* 2011;171:887-95 (doi:10.1001/archinternmed.2010.535); *Sleep* 2009;32:499-510].

Selon une étude randomisée incluant 50 patients, l'antipsychotique quétiapine à raison de 25 mg par jour n'est pas efficace dans l'insomnie primaire [*Therapeutics Letter* 2010; Issue 79:sep-dec 2010].

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Un extrait allergénique de 5 pollens de graminées différents est disponible depuis peu en Belgique (Oralair®); ce médicament doit être administré quotidiennement par voie sublinguale à partir du quatrième mois précédent le début de la saison pollinique et jusqu'à la fin de celle-ci. Ce médicament n'a pas fait l'objet d'une évaluation approfondie: une seule étude randomisée menée chez des adultes et une étude chez des enfants. Les deux études ont révélé un effet statistiquement significatif mais sans impact clinique important: les patients traités avec cette préparation devaient prendre, par saison pollinique, environ 10 jours de moins leurs médicaments contre la rhinite allergique. Aucun effet indésirable systémique grave n'a été observé [*La Revue Prescrire* 2011;31:711-3 ; Folia de novembre 2011].

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

Depuis septembre 2011, le dabigatran (110 mg et 150 mg) est également enregistré en prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints d'une fibrillation auriculaire non valvulaire, en présence de certains facteurs de risque [voir Folia d'octobre 2011]. Cette nouvelle indication repose sur les résultats de l'étude Re-Ly commentée précédemment. L'agence européenne des médicaments (EMA) recommande de mesurer la fonction rénale avant d'instaurer le traitement et de surveiller celle-ci régulièrement au cours du traitement. En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le dabigatran est contre-indiqué.

L'apixaban, un inhibiteur du facteur Xa (non disponible en Belgique au 1^{er} novembre 2011), a été étudié en prévention des thrombo-embolies systémiques chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et qui ne pouvaient pas prendre d'antagonistes de la vitamine K pour des raisons diverses (étude AVERROES). L'apixaban, à raison de 5 mg deux fois par jour, a été comparé à l'acide acétylsalicylique (81 à 324 mg p.j.). Dans le groupe traité par l'apixaban, les cas d'AVC ou d'embolies systémiques étaient moins fréquents (1,6 %) que dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique (3,7 %) (HR = 0,45; IC à 95 % de 0,32 à 0,62), et ce sans augmentation du risque d'hémorragies majeures ou d'hémorragies intracrâniennes [*N Engl J Med* 2011;364:806-17 (doi:10.1056/NEJMoa1007432)].

L'apixaban a été comparé à la warfarine chez des patients atteints de fibrillation auriculaire avec un risque accru de thrombo-embolies systémiques (étude ARISTOTLE). Dans cette étude, l'apixaban à raison de 5 mg deux fois par jour, était légèrement supérieur à la warfarine en prévention des complications thrombo-emboliques, et ce sans augmentation du risque d'hémorragies. Le critère d'évaluation primaire (AVC ischémique ou hémorragique, ou embolie systémique) a été observé chez 1,27 % des patients dans le groupe apixaban et chez 1,60 % des patients dans le groupe warfarine (NNT=300 pour 1,8 ans). Le pourcentage d'hémorragies majeures était de 2,13 % dans le groupe apixaban et de 3,09 % dans le groupe warfarine (NNH=104) [*N Engl J Med* 2011;365:981-92 (doi:10.1056/NEJMoa1107039)].

Le rivaroxaban, un autre inhibiteur du facteur Xa, a été comparé à la warfarine, chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (étude ROCKET AF). Dans cette étude, le rivaroxaban, à raison de 20 mg une fois par jour, n'était pas inférieur à la warfarine en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire combinant AVC (ischémique et hémorragique) et embolie systémique. Ce critère d'évaluation primaire a été observé chez 2,1 % des patients par an dans le groupe traité par le rivaroxaban et chez 2,4 % dans le groupe traité par la warfarine. Dans le groupe traité par le rivaroxaban, il y avait significativement moins d'hémorragies intracrâniennes et fatales, mais il y avait cependant plus d'hémorragies nécessitant une transfusion et d'hémorragies associées à une diminution de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dl [*N Engl J Med* 2011;365:883-91 (doi:10.1056/NEJMoa1009638)].

Prise en charge du diabète de type 2

Insuline

Une Revue Cochrane a comparé les analogues de l'insuline à longue durée d'action, à savoir l'insuline glargine et l'insuline détémir. Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne le contrôle glycémique ou l'apparition d'hypoglycémies [*Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006383.

(doi: 10.1002/14651858.CD006383.pub2)].

Dans une étude ayant inclus 900 patients, un traitement par une préparation combinant un analogue ultra-rapide de l'insuline (insuline lispro 25 U) et une insuline à durée d'action intermédiaire (insuline lispro protamine 75U) deux fois par jour, a été comparé à un traitement par l'insuline glar-

gine une fois par jour. Pendant les 6 mois de traitement, 43 % des patients traités par la préparation combinée ont atteint la valeur cible de $HbA1c \leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol) à chaque contrôle, par rapport à 35 % des patients traités par l'insuline glargine ($p=0,006$). Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémies [*Diabetes Care* 2011;24:249-55 (doi:10.2337/dc10-1701)].

Traitement très intensif versus traitement intensif
Trois méta-analyses publiées récemment ont comparé un contrôle très intensif de la glycémie par rapport à un contrôle moins intensif [*BMJ* 2011;343:d4169 (doi:10.1136/bmj.d4169); *Diabetologia* 2009;52:2288-98 (doi:10.1007/s00125-009-1470-0), avec un commentaire dans le *NPC Rapid Review*, Avril 6, 2011 et *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 6. Art. No.: CD008143 (doi:10.1002/14651858.CD008143.pub2)]. Ces méta-analyses confirment la conclusion des méta-analyses précédentes: un contrôle très intensif de la glycémie ne diminue pas la mortalité totale et la mortalité cardio-vasculaire. Un effet limité a toutefois été observé sur la prévention de l'infarctus du myocarde et les critères d'évaluation micro-vasculaires, mais au prix d'un nombre deux fois plus élevé d'hypoglycémies. Les auteurs de l'une des méta-analyses ont calculé que, dans les études réalisées, 117 à 150 patients devaient être traités pendant 5 ans de manière très stricte au lieu de moins stricte pour prévenir un seul infarctus du myocarde [*BMJ* 2011;343:d4169 (doi:10.1136/bmj.d4169)].

Prévention de la néphropathie dans le diabète de type 2

L'olmésartan n'est pas indiqué pour la pré-

vention de la néphropathie chez les patients diabétiques de type 2. Il ressort d'une étude à large échelle que ce médicament retarde de 5 mois l'apparition d'une micro-albuminurie, mais il est associé à une plus grande incidence d'accidents cardio-vasculaires à issue fatale [*N Engl J Med* 2011;364:907-17].

Médicaments utilisés dans la démence

Prise en charge non médicamenteuse

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé conclut que seules quatre interventions non médicamenteuses ont un effet avéré dans la démence: les interventions psychosociales et/ou psychoéducatives pour les aidants proches, la formation du personnel soignant en institution, les programmes d'activité physique, et la stimulation cognitive ou l'entraînement du patient. Pour les autres interventions, les données sont contradictoires ou de très mauvaise qualité, ou parfois elles ne sont pas documentées du tout [*rapport KCE 160*, www.kce.fgov.be].

Prise en charge médicamenteuse

NICE a récemment modifié, sur base d'une nouvelle analyse coût-efficacité, son point de vue sur l'efficacité et le rapport coût-efficacité des inhibiteurs des cholinestérases et de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer: alors que les inhibiteurs des cholinestérases n'étaient proposés jusqu'ici que comme option dans le traitement d'une démence modérément sévère, ils le sont désormais également en cas de démence légère; la mémantine, qui n'était pas recommandée auparavant, est désormais considérée comme une option chez les patients présentant une démence modérément sévère qui ne tolèrent pas les inhibiteurs des cholinestérases et chez les patients présen-

tant une démence sévère [*NICE technology appraisal guidance 217*, www.guidance.nice.org.uk]. L'efficacité des inhibiteurs des cholinestérasés et de la mémantine est limitée. En l'absence de nouvelles preuves en faveur d'une plus grande efficacité et de données suffisamment fiables concernant l'effet de ces médicaments sur le délai d'institutionnalisation et la mortalité, on continue à douter sérieusement de la plus-value de ces médicaments par rapport au "best supportive care", d'autant plus que ces médicaments sont fréquemment associés à des effets indésirables.

En Belgique, les conditions de remboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer ont aussi été revues en fonction du rapport du KCE [voir Folia d'octobre 2011].

Traitement des troubles comportementaux liés à la démence

Une étude randomisée norvégienne a évalué l'effet d'un traitement analgésique systé-

matique sur les troubles du comportement chez des patients présentant une démence modérément sévère à sévère. Par rapport au groupe qui recevaient les soins courants, une réduction significative de l'agitation a été observée après 8 semaines dans le groupe d'intervention; chez la plupart des patients, un traitement par le paracétamol était suffisant. Le traitement analgésique n'avait pas d'effet sur les fonctions cognitives, ni sur les activités journalières. L'instauration d'un traitement analgésique systématique chez les personnes présentant des troubles du comportement liés à la démence pourrait éventuellement réduire l'utilisation de médicaments psychotropes au sein de cette population [*BMJ* 2011;343:d4065 (doi :10.1136/bmj.d4065)].

Antimigraineux

Les données récentes concernant la prise en charge de la migraine seront reprises dans une Fiche de transparence entièrement révisée à paraître au printemps 2012.

En bref

CONNAISSEZ-VOUS "FOLIA EXPRESS"?

Si vous souhaitez être averti(e) lorsqu'un nouveau communiqué paraît dans la rubrique «Bon à savoir» sur notre site Web, et lorsqu'un nouveau numéro des Folia et la mise à jour mensuelle du Répertoire peuvent être consultés, inscrivez-vous gratuitement sur notre site Web www.cbip.be en

cliquant en haut à gauche de la page d'accueil sur "Inscription à Folia Express".

Attention: nous vous demandons de bien vouloir nous avvertir spontanément des changements d'adresse e-mail à l'adresse administration@cbip.be

VACCINATION CONTRE LA GRIPPE DANS LES GROUPES A RISQUE ET CHEZ LES PERSONNES AGEES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 10/11/11]

L'utilité de la vaccination systématique contre la grippe dans les groupes à risque et chez les personnes âgées a une nouvelle fois été abordée dans les médias suite à la publication dans *Geneesmiddelenbulletin* d'un article sur l'efficacité et l'efficience de la vaccination contre la grippe ("*Werkzaamheid en effectiviteit van influenzavaccinatie*") [*Gebu* 2011;45:109-17, avec un communiqué de presse et une lettre à la rédaction (sur <http://gebu.artsennet.nl>)].

L'article du *Geneesmiddelenbulletin* conclut qu'il n'y a pas de preuves valables issues d'études randomisées ou de méta-analyses attestant que la vaccination annuelle contre la grippe chez les personnes âgées et les patients à risque soit efficace. Les auteurs d'une méta-analyse publiée récemment dans *The Lancet Infectious Diseases* arrivent à la même conclu-

sion [publication *early online* du 26/10/11 (www.thelancet.com), avec un éditorial].

Ni les auteurs de l'article du *Geneesmiddelenbulletin*, ni ceux de la méta-analyse parue dans *The Lancet Infectious Diseases* n'affirment que la vaccination annuelle contre la grippe dans les groupes à risque doit désormais être déconseillée. Il est toutefois demandé de rassembler des données ayant un meilleur niveau de preuve concernant l'efficacité de la vaccination contre la grippe, afin de mieux cerner les groupes à risque. Il est également signalé que des vaccins contre la grippe plus efficaces s'avèrent nécessaires.

Tout bénéfice obtenu avec la vaccination contrebalance en tout cas les risques potentiellement très graves d'une infection par le virus de la grippe, surtout chez les patients présentant une affection sous-jacente.

Commentaires

Dans l'article "Efficacité du traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer et révision des conditions de remboursement" paru dans les *Folia* d'octobre 2011, il est mentionné que le **remboursement de la mémantine** (Ebixa®) en monothérapie est supprimé. On nous a signalé qu'une mesure transitoire autorise toutefois encore le remboursement en monothérapie pour les patients qui avaient déjà obtenu l'autorisation de remboursement avant l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation. Dans

certaines circonstances, la mémantine est toujours remboursée en association à un inhibiteur des cholinestérases.

Dans une méta-analyse récente, aucun effet n'a été observé avec la mémantine dans les formes légères de maladie d'Alzheimer (MMSE \geq 20); l'effet dans les formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer (MMSE $<$ 20) était considéré comme cliniquement non significatif [*Arch Neurol* 2011,68:991-8].

[En ce qui concerne la démence, voir aussi p.103-104 dans ce numéro]

QUAND FAUT-IL INTERROMPRE UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX AVANT UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ?

Nous avons reçu plusieurs commentaires au sujet de l'article paru dans les Folia de juin 2011 sur la prise en charge du traitement médicamenteux avant une intervention chirurgicale.

IECA, sartans et inhibiteurs de la rénine

Dans les Folia de juin 2011, il est mentionné que, selon nos sources, la décision de poursuivre ou non les IECA, les sartans et les inhibiteurs de la rénine en période périopératoire fait l'objet de discussions, et qu'il est souvent recommandé d'interrompre ces médicaments au moins 12 heures avant l'intervention chirurgicale lorsque ceux-ci constituent un traitement de l'insuffisance cardiaque, et de ne pas les interrompre dans le traitement de l'hypertension artérielle. La crainte de poursuivre le traitement s'explique par le risque d'hypotension périopératoire avec diminution de la perfusion coronarienne. Par ailleurs, l'interruption du traitement peut avoir un effet néfaste sur la fonction ventriculaire chez les patients traités pour une insuffisance cardiaque. Des experts nous ont signalé que, contrairement à ce qui est mentionné dans les Folia, il leur semble préférable de ne pas interrompre ces médicaments chez les patients traités pour une insuffisance cardiaque. Les données sur lesquelles reposent les recommandations sont très limitées et controversées.

Clopidogrel

Le clopidogrel est généralement utilisé en association à l'acide acétylsalicylique dans le traitement de certains syndromes coronariens aigus. Il est en principe recommandé d'interrompre un traitement par le clopidogrel 7 jours avant une intervention chirurgicale, sauf en cas d'indication majeure (dans les 3 mois après un infarctus du myocarde ou après mise en place d'un stent métallique ou dans les 12 mois après mise en place d'un stent médicamenteux). En cas d'indication majeure pour le clopidogrel, il est recommandé dans la mesure du possible de postposer l'intervention. Le clopidogrel est cependant aussi souvent utilisé en monothérapie en prévention secondaire d'une affection cardio-vasculaire, par ex. en cas d'allergie ou d'intolérance à l'acide acétylsalicylique. Selon certaines sources, le risque hémorragique avec le clopidogrel en monothérapie ne serait pas plus important qu'avec l'acide acétylsalicylique en monothérapie. On peut dès lors se demander si le clopidogrel ne devrait pas être poursuivi dans la mesure du possible (à l'instar de ce qui est recommandé pour l'acide acétylsalicylique). On ne dispose cependant pas de données sur le risque d'hémorragie en période périopératoire chez des patients traités par le clopidogrel en monothérapie.

Antagonistes de la vitamine K

En cas d'intervention majeure avec un risque élevé d'hémorragie, il est nécessaire d'interrompre temporairement les antagonistes de la vitamine K et de les remplacer par une héparine

de bas poids moléculaire. Outre les facteurs de risque thrombo-embolique¹ cités dans les Folia de juin 2011, il faut également mentionner les thrombophilies dues entre autres à une mutation du facteur V de Leiden.

1 Prothèse valvulaire mécanique mitrale, tricuspide ou pulmonaire; prothèse valvulaire aortique mécanique + FA; valvulopathie mitrale + FA; antécédents d'embolie cardiaque ou systémique; thrombo-embolie veineuse profonde récente (< 3 mois); pontage périphérique avec antécédents de thrombose

Informations récentes novembre 2011

Pour les « Informations Récentes » de décembre 2011, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de janvier 2012.

▼ : 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 **bocéprévir (Victrelis®▼)**; chapitre 11.4.4.) est un inhibiteur de protéase proposé dans le traitement de l'hépatite C chronique, en association avec le peginterféron α et la ribavirine, chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1. L'association de peginterféron et de ribavirine représente depuis plusieurs années le traitement standard de l'hépatite C chronique active, mais cette association ne permet pas toujours d'atteindre une éradication virale suffisante, en particulier chez les patients infectés par le VHC de génotype 1. Deux études randomisées contrôlées par placebo chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 ont révélé une plus grande efficacité chez les patients qui étaient traités

par le bocéprévir en plus de l'association peginterféron-ribavirine. Les principaux effets indésirables du bocéprévir consistent en des atteintes cutanées et des troubles hématologiques, avec surtout un risque d'anémie pouvant nécessiter une prise en charge spécifique ou une diminution de la dose. Le bocéprévir est un inhibiteur puissant du CYP3A4.

- La spécialité **Xigris®** à base de **dotrécogine alfa** (chapitre 2.1.2.6.), une variante de la protéine C activée humaine qui était utilisée dans le traitement de la septicémie sévère, est retirée du marché en raison du manque de preuves d'efficacité: dans une étude publiée récemment, aucune différence de mortalité n'a été constatée par rapport au placebo.

BISPHOSPHONATES ET RISQUE DE FRACTURES DE STRESS ATYPIQUES

En 2011, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu que le risque de fractures de stress atypiques du fémur est un effet de classe des bisphosphonates [via www.ema.europa.eu, mot-clé «bisphosphonates» (communiqué du 15/04/11)]. Il s'agit de fractures transversales ou légèrement obliques, souvent bilatérales et localisées à hauteur de la diaphyse fémorale. Elles surviennent généralement après un léger traumatisme ou en l'absence de traumatisme. Certains patients ressentent une douleur au niveau de l'aîne ou de la cuisse. Ces fractures surviennent principalement chez les patients traités par un bisphosphonate pendant une longue période. Selon une étude cas-témoins publiée récemment, le risque de fractures de stress atypiques au cours d'un traitement par un bisphosphonate était accru jusqu'à 33 fois (odds ratio de 33,3, intervalle de confiance à 95% de 19,3 à 77,8); en chiffres absolus, l'augmentation du risque par les bisphosphonates reste néanmoins limitée: 5 cas supplémentaires de fractures de stress aty-

piques pour 10.000 patients années. Dans cette étude, le risque était surtout augmenté après un traitement de plus de 2 ans [*New Engl J Med* 2011;364:1728-37].

Sur base des données disponibles, l'EMA recommande ce qui suit.

- Réévaluer régulièrement l'opportunité de poursuivre le traitement par un bisphosphonate, en particulier après 5 ans de traitement.
- En cas de fracture atypique d'un des fémurs, examiner aussi le fémur contralatéral.
- Inviter les patients traités par un bisphosphonate à consulter leur médecin en cas de douleur au niveau de la hanche, de l'aîne ou de la cuisse.

Si l'indication est bien posée (p.ex. prévention de fractures chez les patients à risque, p.ex. après des fractures non traumatiques), le bénéfice d'un traitement par un bisphosphonate l'emporte sur le risque de fractures de stress atypiques [voir aussi Folia de juillet 2007 et la Fiche de Transparence « Médicaments et ostéoporse »].

LA NOTIFICATION EN LIGNE D'EFFETS INDESIRABLES VIA LE SITE INTERNET WWW.FICHEJAUNE.BE

Fin 2010, l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) a lancé le site internet www.fichejaune.be pour la notification en ligne par les professionnels de la santé d'effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. En 2011, 43% des notifications ont été envoyées via la fiche en ligne. La notification en ligne offre entre autres comme avantages les possibilités de copier et coller des éléments pertinents de documents électroniques et de sauvegarder la notification sous

format électronique dans le dossier du patient. Vous retrouverez plus de renseignements dans la brochure « La notification en ligne d'effets indésirables », publiée le 23/11/11, dans la rubrique « Bon à savoir » sur le site internet www.cbip.be. En 2012, les « fiches jaunes » papier seront toujours distribuées via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia; elles peuvent également être obtenues auprès de l'AFMPS. **Contact:** adversedrugreactions@fagg-afmps.be

