

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Février 2013  
Volume 40  
Numéro 2

Bureau de dépôt:  
8400 Oostende Mail  
P209156

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

---

Données récentes concernant  
le calcium et la vitamine D

> **p. 10**

---

Incidence croissante de la  
coqueluche: doit-on revoir la  
stratégie de vaccination ?

> **p. 12**

---

Informations récentes janvier 2013

> **p. 13**

---

Bon à savoir

- Tamoxifène: 5 ou 10 ans  
de traitement ?

> **p. 14**

- Dabigatran:  
nouvelle contre-indication

> **p. 15**

- Risque de thromboembolie  
veineuse avec les contraceptifs  
estroprogestatifs contenant du  
désogestrel, de la drospirénone  
ou du gestodène: aucune raison  
de paniquer?

> **p. 15**

---

Pharmacovigilance:

- Pipéracilline + tazobactam:  
risque d'incompatibilité lors de  
la reconstitution avec certains  
solvants

> **p. 18**

- Injection accidentelle  
d'épinéphrine lors de l'utilisation  
d'une seringue auto-injectable

> **p. 18**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Il est difficile de donner des directives concernant la prise de minéraux et de vitamines. En effet, les données sur lesquelles on peut se baser ne permettent souvent pas de déterminer s'il est préférable de les prendre par l'alimentation ou par supplémentation, et il est difficile de formuler des recommandations claires concernant les doses à prendre. Dans le cas du calcium par exemple, il semblerait que le rapport bénéfice/risque soit différent selon la source du calcium (alimentation ou supplémentation). En ce qui concerne la vitamine D, la mesure des concentrations plasmatiques est de plus en plus utilisée pour dépister un déficit, mais il n'est pas évident que ce soit la meilleure stratégie. Le présent numéro des Folia se penche sur cette problématique.

Des données font également défaut pour déterminer quelle est la meilleure stratégie de vaccination. Les recommandations sur la vaccination sont par conséquent régulièrement révisées. En ce qui concerne la vaccination contre la coqueluche, les recommandations ont été déjà adaptées à plusieurs reprises ces dernières années, et on recherche la stratégie ayant le meilleur rapport bénéfice/risque. Il existe malheureusement encore des incertitudes, ce qui complique les mesures à prendre concrètement dans la pratique. Le présent numéro fait le point à ce sujet.

**VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://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<sup>er</sup> étage  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto: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, 8ème étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:  
[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités reprises  
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)  
[administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be) (à propos des changements  
d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du  
Répertoire; les changements d'adresse postale se  
font automatiquement par la Banque Carrefour de la  
Sécurité Sociale)  
[informatique@cbip.be](mailto: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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des  
Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paep (Université Gent),  
N. Fierens, L. Hamtiaux, 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).

---

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 Comité de rédaction. Elles ne  
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

## DONNÉES RÉCENTES CONCERNANT LE CALCIUM ET LA VITAMINE D

- Le niveau de preuve des données quant à un risque accru d'infarctus du myocarde suite à une supplémentation en calcium est faible. La question se pose pourtant de savoir si les suppléments de calcium constituent une bonne alternative à un régime alimentaire enrichi en calcium chez toutes les personnes susceptibles d'être carencées en calcium. Des données récentes renforcent la recommandation en faveur d'un usage raisonné des suppléments de calcium.
- Un déficit en vitamine D est associé, dans des études épidémiologiques, à toute une série de maladies autres que squelettiques, telles que le diabète, le cancer du sein et du côlon, l'infarctus du myocarde. Les preuves selon lesquelles les suppléments de vitamine D réduiraient le risque de ces maladies, sont contradictoires et faibles. Il existe actuellement une tendance à déterminer de plus en plus fréquemment les concentrations plasmatiques de vitamine D afin de détecter et de traiter les déficits en vitamine D. L'utilité d'une telle démarche est mise en doute.

### Suppléments de calcium et infarctus du myocarde

Les suppléments de calcium, combinés ou non à la vitamine D, ont été associés à un risque accru d'infarctus du myocarde, mais le niveau de preuve est faible [voir Folia de décembre 2010 et juin 2011]. Les résultats d'une étude observationnelle prospective récemment publiée et menée sur une période de 11 ans, suggèrent eux aussi un lien entre la prise de suppléments de calcium et l'apparition d'un infarctus du myocarde; ce lien n'a pas été observé chez les personnes ayant un apport alimentaire élevé en calcium. [Heart 2012;98:920-5; (doi:10.1136/heartjnl-2011-301345)]. Etant donné la présence possible de biais, cette étude ne permet pas non plus de tirer des conclusions quant à un lien causal. L'hypothèse est que les pics de concentration plasmatique observés lors de la prise de suppléments de calcium,

et non lors de la prise de calcium alimentaire, peuvent avoir un impact négatif. Ces données, bien que peu étayées, mettent en question la recommandation d'administrer systématiquement des suppléments de calcium, en particulier chez les personnes ayant un apport calcique alimentaire suffisant. Elles renforcent la recommandation en faveur d'un usage raisonné des suppléments de calcium. Les suppléments de calcium (généralement 1 à 1,2 g de calcium élémentaire par jour) sont toujours recommandés chez les personnes présentant un risque de déficit en calcium lorsqu'une adaptation du régime alimentaire s'avère insuffisante.

Dans les études cliniques sur l'ostéoporose, le calcium (généralement combiné à la vitamine D) était systématiquement associé à toute autre intervention médicamenteuse (p ex. un bisphosphonate), et le calcium doit donc être administré systématiquement.

## Vitamine D

- Une exposition régulière au soleil garantit, chez la plupart des personnes, une bonne réserve en vitamine D. Un déficit en vitamine D peut survenir en cas d'exposition insuffisante au soleil (en particulier chez les personnes âgées institutionnalisées, les personnes très âgées en général ou les personnes à la peau foncée), mais aussi par exemple en cas d'insuffisance rénale ou hépatique chronique, de régime très déficient ou de malabsorption des graisses, ou suite à la prise de certains médicaments (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques, la rifampicine). La détermination des concentrations plasmatiques de vitamine D (mesure de la 25-hydroxyvitamine D) est de plus en plus souvent encouragée afin de détecter et de traiter un déficit en vitamine D. Cette tendance est toutefois controversée. Bien que des concentrations de 30 à 100 ng/ml (75 à 250 nmol/l) de 25-hydroxyvitamine D soient considérées comme suffisantes, il n'existe pas de consensus quant à l'impact clinique de valeurs supérieures ou inférieures, et les valeurs optimales proposées sont fort divergentes. Par ailleurs, la relation entre les concentrations plasmatiques de 25-hydroxyvitamine D, la dose de vitamine D (colécalciférol p.ex.) administrée et l'effet sur l'apparition de fractures par exemple, n'est pas claire. Le rapport coût-bénéfice de la détermination généralisée des concentrations en vitamine D est clairement négatif.

Dans le cadre de la prévention et du traitement de l'ostéoporose, la supplémentation en vitamine D, en association avec du calcium (voir aussi plus haut), est recommandée chez les patients prenant des médicaments contre l'ostéoporose, chez les personnes très âgées et chez les personnes

âgées institutionnalisées. Même chez ces personnes, la détermination des concentrations plasmatiques de vitamine D ne se justifie pas étant donné que la supplémentation est de toute façon recommandée, indépendamment des concentrations plasmatiques observées. La dose recommandée est de 800 UI de colécalciférol par jour. Il existe d'autres schémas par voie orale, tels qu'une administration mensuelle ou une administration tous les deux mois; ceux-ci sont moins bien documentés par des études cliniques, mais ils peuvent être envisagés lorsque l'observance thérapeutique pose problème par exemple.

- Ces dernières années, le déficit en vitamine D a été associé, dans des études épidémiologiques, à l'apparition de toute une série de maladies, autres que squelettiques, telles que la sclérose en plaques, le diabète de type 1 et de type 2, des maladies cardio-vasculaires, le cancer du sein et du côlon. Plusieurs études (principalement des études observationnelles, le nombre d'études randomisées étant limité) et quelques méta-analyses et synthèses méthodiques ont évalué l'impact éventuel d'une supplémentation en vitamine D sur le risque de ces maladies. Les résultats sont contradictoires. Les preuves sont trop limitées pour encourager la détermination de la vitamine D ou la supplémentation en vitamine D dans ce contexte. [*Brit Med J* 2012;345:e4695 (doi:10.1136/bmj.e4695); *The Lancet* 2012;379:95-6; concernant le calcium et la vitamine D dans le cadre de l'ostéoporose, voir aussi Folia de février 2007 et juillet 2007, et la Fiche de transparence "Traitement médicamenteux de l'ostéoporose"]

## INCIDENCE CROISSANTE DE LA COQUELUCHE: DOIT-ON REVOIR LA STRATÉGIE DE VACCINATION?

Partout dans le monde, y compris dans les pays industrialisés, on observe une incidence croissante de la coqueluche. La protection conférée par le vaccin contre la coqueluche ne dure que quelques années. Il en résulte que la bactérie continue à circuler, et que par conséquent, les jeunes nourrissons, chez lesquels l'évolution peut être la plus sévère, courent le risque d'être infectés. Il est important de suivre correctement les recommandations en matière de vaccination contre la coqueluche, et d'accorder une attention particulière à la vaccination des personnes qui sont fréquemment en contact avec des nourrissons (« vaccination cocoon »). On évalue actuellement si la stratégie de vaccination doit être adaptée pour améliorer la protection des jeunes nourrissons qui ne sont pas encore ou que partiellement vaccinés: il est proposé de vacciner les femmes enceintes ou d'anticiper encore la primovaccination du nourrisson.

La vaccination généralisée contre la coqueluche a fortement réduit l'incidence de la coqueluche. On observe cependant depuis les années '90, dans plusieurs pays industrialisés, une augmentation progressive du nombre de cas de coqueluche (entre autres en Belgique, aux Pays-Bas, aux Etats-Unis, au Royaume-Uni), avec parfois même des poussées épidémiques. Ni le fait d'avoir fait l'infection ni la vaccination ne confèrent une immunité à vie contre la coqueluche, et *Bordetella pertussis* continue à circuler. L'augmentation de l'incidence de la coqueluche s'explique d'une part par l'attention plus grande accordée à la coqueluche et par l'amélioration des techniques de diagnostic, mais elle pourrait également s'expliquer par l'utilisation depuis les années '90 des vaccins acellulaires contre la coqueluche. Ces vaccins acellulaires sont un peu moins efficaces que les vaccins contre la coqueluche à germes entiers que l'on utilisait auparavant, mais qui provoquaient plus fréquemment des effets indésirables (par ex. des convulsions). On sait que la protection conférée par le vaccin acellulaire diminue fortement dans les 5 à 10 ans après la dernière vaccination. Les résultats d'une étude menée en Californie (Etats-Unis) suggèrent

que dans certains cas, la protection devient déjà insuffisante dès les premières années après la vaccination de rappel à l'âge de 5 à 7 ans.

Les jeunes nourrissons risquent donc fortement d'entrer en contact avec la bactérie. La vaccination contre la coqueluche vise en premier lieu à éviter la coqueluche chez les jeunes nourrissons qui ne sont pas encore ou que partiellement vaccinés: c'est en effet surtout chez ces très jeunes enfants que l'évolution de la coqueluche peut être grave voire fatale. C'est pourquoi il est important de bien suivre les recommandations en matière de vaccination contre la coqueluche: 1<sup>e</sup> dose dès l'âge de 8 semaines, puis une dose à l'âge de 12 semaines, 16 semaines et 15 mois, et une vaccination de rappel à l'âge de 5 à 7 ans et à l'âge de 14 à 16 ans (pour plus de détails, voir le tableau 12a dans le Répertoire Commenté des Médicaments). Une attention particulière doit aussi être accordée à la vaccination des adultes qui sont fréquemment en contact avec des nourrissons, tels que les jeunes parents, les grands-parents (« vaccination cocoon ») [à ce sujet, voir aussi les Folia d'avril 2008 et mars 2009].

Plusieurs pays, dont la Belgique, évaluent actuellement si la stratégie de vaccination doit

être adaptée. Une piste possible pourrait être de vacciner les femmes enceintes. Au Royaume-Uni, il a été décidé en 2012 de vacciner contre la coqueluche les femmes enceintes entre la 28<sup>e</sup> et la 38<sup>e</sup> semaine de grossesse. Aux États-Unis, on recommande depuis 2011 la vaccination des femmes enceintes après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse. La vaccination par des vaccins non vivants tels que le vaccin contre la coqueluche est considérée comme inoffensive en période de grossesse, mais les données restent rares et un suivi s'impose. Un transfert placentaire des anticorps contre la coqueluche a été démontré, mais on ignore actuellement dans quelle mesure cela peut diminuer le nombre de complications graves liées à la coqueluche chez les nourrissons âgés de moins de 2 mois.

Une alternative possible serait d'anticiper la primovaccination contre la coqueluche, en administrant une première dose directement après la naissance; des données supplémentaires

concernant la réponse immunitaire s'avèrent nécessaires pour évaluer l'efficacité d'une telle stratégie.

L'amélioration du vaccin contre la coqueluche (avec une immunité plus longue) serait certainement utile, mais il n'en est pas encore question pour l'instant.

[*N Engl J Med* 2012;367:1012-9 (doi:10.1056/NEJMoa1200850) et 2012;367:785-7 (doi:10.1056/NEJMp1209051); *JAMA* 2012;308:1199-201; [www.dh.gov.uk/health/2012/09/whooping-cough](http://www.dh.gov.uk/health/2012/09/whooping-cough) (communiqué du 28/09/12); *Brit Med J* 2012;345:e6594 (doi:10.1136/bmj.e6594); <https://www.wiv-isp.be/news/Pages/NL-BordetellaPertussis.aspx#> (communiqué du 21/09/12); [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a4.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a4.htm) et [www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/Tdap-pregnant-Oct-2012.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/Tdap-pregnant-Oct-2012.pdf)]

## Informations récentes janvier 2013

Les « Informations récentes » de février 2013 sont déjà disponibles dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et seront publiées dans les Folia de mars 2013.

- Il n'y a pas de nouveauté à base de nouveau principe actif.
- La spécialité **Fareston®** (chapitre 5.3.2.1.2.) à base de torémifène est retirée du marché belge pour des raisons commerciales. Le torémifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, est utilisé dans le traitement du carcinome mammaire hormono-dépendant métastaté chez les femmes ménopausées, notamment en cas de contre-indication au tamoxifène. Comme le stipule l'article 44 de la loi du 29/03/12 [Moniteur belge du 30/03/12 via [www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2012032901&table\\_name=loi](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2012032901&table_name=loi)], un médicament peut être importé de l'étranger lorsque celui-ci n'est pas disponible sur le marché belge, soit parce qu'il n'est pas enregistré, soit parce qu'il n'est pas ou plus commercialisé. Si l'on décide d'utiliser le torémifène, il convient d'être attentif au risque d'allongement de l'intervalle QT [voir Folia de novembre 2012].
- La spécialité **Miacalcic® spray nasal** (chapitre 9.5.6.) à base de calcitonine, qui était employée dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, est retirée du marché en raison d'un risque accru de cancers observé en cas d'utilisation prolongée de calcitonine. La place de la calcitonine dans la prise en charge de l'ostéoporose était déjà très limitée [voir Folia d'octobre 2012].

### TAMOXIFÈNE: 5 OU 10 ANS DE TRAITEMENT?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 18/12/12]

Des études antérieures ont révélé qu'un traitement par le tamoxifène pendant 5 ans chez les femmes atteintes d'un carcinome mammaire hormono-dépendant non métastaté, diminue le risque de récives et améliore la survie. Dans une étude récente, l'étude ATLAS, une diminution supplémentaire de la morbidité et de la mortalité a été constatée chez les femmes atteintes d'un carcinome mammaire hormono-dépendant non métastaté traitées par le tamoxifène pendant 10 ans, au lieu de 5 ans comme cela se fait classiquement. Dans l'attente des résultats d'autres études, il est difficile de formuler dès à présent un avis précis pour la pratique.

Le tamoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement hormonal du carcinome mammaire hormono-dépendant non métastaté chez les femmes préménopausées et ménopausées. Plusieurs études ont montré qu'un traitement pendant 5 ans par le tamoxifène (20 mg p.j.) entraîne une diminution de la mortalité de 26%, une réduction des récives de 47% et une réduction des cancers controlatéraux de 47%. Il n'était pas démontré si une durée de traitement plus longue (plus de 5 ans) entraînait un bénéfice supplémentaire [voir Folia de janvier 2006 et octobre 2006].

L'étude ATLAS qui vient d'être publiée dans *The Lancet* [Early Online Publication, 5 December 2012 (doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1) avec un éditorial (doi:10.1016/S0140-6736(12)62038-8)] est une étude randomisée ayant comparé un traitement de 10 ans et un traitement de 5 ans par le tamoxifène. L'étude incluait près de 13.000 femmes ayant déjà bénéficié d'un traitement curatif de leur cancer du sein ainsi qu'un traitement de 5 ans par le tamoxifène; 6.846 d'entre elles avaient un statut hormono-dépendant. Au début de l'étude, c.-à-d. après 5 ans de traitement par le tamoxifène, les patientes ont été randomisées en deux groupes: la première moitié a continué

à prendre du tamoxifène pendant 5 ans, l'autre moitié non. Chez les femmes qui avaient un statut hormono-dépendant avéré, le traitement de 10 ans s'est révélé supérieur au traitement de 5 ans en termes de récives de cancer du sein, de décès dû au cancer du sein et de mortalité totale. Pendant la période de suivi de 15 ans après le diagnostic, 21,4 % des femmes ont présenté une récive dans le groupe traité pendant 10 ans, contre 25,1 % dans le groupe traité pendant 5 ans. En ce qui concerne les décès dus au cancer du sein, ces pourcentages étaient respectivement de 12,2 et de 15,0 %. On devait donc traiter 27 femmes pendant 10 ans au lieu de 5 ans pour éviter 1 récive supplémentaire (NNT= 27), et 36 femmes devaient être traitées de manière prolongée pour éviter 1 décès supplémentaire dû au cancer du sein (NNT= 36). Chez les femmes traitées pendant 10 ans, une incidence plus élevée de carcinome de l'endomètre (3,1 contre 1,6 %) ainsi qu'une mortalité accrue consécutive (0,4 contre 0,2 %) ont été constatées. Le risque d'embolie pulmonaire était également plus élevé en cas de traitement prolongé. Une autre étude, l'étude aTTom, dont le protocole est comparable à celui de l'étude ATLAS est actuellement en cours. Dans l'attente de ses résultats, il est difficile de formuler dès à présent un avis précis pour la pratique.

---

## DABIGATRAN: NOUVELLE CONTRE-INDICATION

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 21/12/12]

L'Agence européenne des médicaments (EMA, via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000829/WC500136258.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500136258.pdf)) tout comme la *Food and Drug Administration* (FDA, via [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm)) américaine ont récemment décidé que le dabigatran (Pradaxa®) ne peut pas être utilisé chez les personnes porteuses d'une valve cardiaque mécanique; cette contre-indication sera ajoutée au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Le dabigatran est un anticoagulant oral qui agit par inhibition directe de la thrombine (facteur IIa). Ce médicament est enregistré pour la prévention primaire de la thromboembolie veineuse en cas de chirurgie orthopédique programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, et pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et des facteurs de risque [voir Folia d'octobre 2011 et mars 2012]. Le dabigatran n'est donc pas indiqué comme anticoagulant en cas de prothèse valvulaire (biologique ou mécanique).

Le RCP de Pradaxa® mentionnait déjà un avertissement indiquant que le dabigatran ne pouvait pas être utilisé chez les personnes

porteuses d'une prothèse valvulaire; cet avertissement a maintenant été renforcé en une contre-indication formelle en cas de prothèse valvulaire. Cette décision fait suite aux résultats de l'étude RE-ALIGN dans laquelle le dabigatran a été comparé à la warfarine chez des personnes porteuses d'une valve cardiaque mécanique. Cette étude a été récemment interrompue prématurément en raison d'une incidence accrue d'accidents thromboemboliques (thrombose valvulaire, AVC et infarctus du myocarde) et d'hémorragies majeures dans le groupe traité par le dabigatran. Le dabigatran n'a pas été étudié chez des personnes porteuses d'une valve cardiaque artificielle biologique et son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Les autres nouveaux anticoagulants oraux, le rivaroxaban et l'apixaban, ne sont pas non plus indiqués comme anticoagulants en cas de prothèse valvulaire. Le RCP du rivaroxaban (Xarelto®) le déconseille chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire, tandis que le RCP de l'apixaban (Eliquis®) n'en fait pas mention. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît prudent de ne pas utiliser de nouvel anticoagulant oral chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire.

---

## RISQUE DE THROMBOEMBOLIE VEINEUSE AVEC LES CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS CONTENANT DU DÉSOGESTREL, DE LA DROSPIRÉNONE OU DU GESTODÈNE: AUCUNE RAISON DE PANIQUER?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 16/01/13]

En France, la pilule contraceptive a récemment suscité pas mal d'émoi, et plus particulièrement la pilule de troisième génération (éthinyloestradiol + désogestrel ou

éthinyloestradiol + gestodène) ainsi que la pilule contenant de l'éthinyloestradiol + drospirénone, parfois aussi classée comme "pilule de quatrième génération". Le ministre français

de la Santé a décidé de ne plus rembourser ces contraceptifs, et l'Agence française des médicaments (ANSM) a recommandé à tous les médecins français, lorsque qu'une contraception orale s'avère nécessaire, de prescrire une pilule contraceptive de deuxième génération contenant de l'éthinylestradiol + lévonorgestrel. Cette agitation ne provient pas de nouvelles données scientifiques mais fait suite à une affaire judiciaire. Etant donné que cette problématique suscite également des questions en Belgique, il nous paraît utile de passer brièvement en revue les preuves scientifiques existantes.

- Toutes les associations estroprogestatives sont associées à un risque accru de thromboembolie veineuse; ce risque est le plus prononcé pendant les trois premiers mois d'utilisation. Les estroprogestatifs peuvent également provoquer une augmentation de la pression artérielle, augmentant ainsi légèrement le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde.
- Les associations estroprogestatives contenant 50 µg d'éthinylestradiol (les contraceptifs dits de première génération) ont un risque plus élevé d'effets indésirables (surtout des effets indésirables cardio-vasculaires et des maladies thromboemboliques veineuses) que les associations estroprogestatives contenant de faibles doses d'estrogènes (< 50 µg d'éthinylestradiol), quel que soit le type de progestatif. Les associations estroprogestatives à faibles doses d'estrogènes (< 50 µg d'éthinylestradiol) sont donc toujours à privilégier. Il n'est pas prouvé que les associations contenant de l'estradiol au lieu d'éthinylestradiol soient associées à un plus faible risque cardio-vasculaire et thromboembolique.
- Les associations estroprogestatives à faibles doses d'estrogènes et contenant comme

progestatif du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate (les contraceptifs de deuxième génération) sont à préférer aux associations estroprogestatives à faibles doses d'estrogènes et contenant comme progestatif du désogestrel ou du gestodène (les contraceptifs de troisième génération). Le risque de thromboembolie veineuse et d'accident vasculaire cérébral est en effet deux fois plus élevé avec les contraceptifs de troisième génération qu'avec les contraceptifs de deuxième génération. Cette augmentation du risque thromboembolique - limitée en chiffres absolus - est connue depuis de nombreuses années. Les avantages suggérés avec les contraceptifs de troisième génération sur les paramètres métaboliques ou sur la qualité de vie n'ont jamais été démontrés d'un point de vue clinique.

- Le risque de thromboembolie veineuse avec les associations estroprogestatives contenant de l'acétate de cyprotérone (un antiandrogène utilisé dans l'acné) ou de la drospirénone, est comparable à celui des contraceptifs contenant du désogestrel ou du gestodène.
- La possibilité d'un risque thromboembolique accru avec les associations estroprogestatives contenant un progestatif plus récent (chlormadinone, diénogest, nomégestrol) n'est pas établie.
- Le risque thromboembolique avec les estroprogestatifs à usage transdermique ou vaginal est comparable à celui des contraceptifs de troisième génération.

Le groupe de travail "Pharmacovigilance" de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a réalisé une étude de la littérature en 2011-2012 sur le risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives à usage oral. Les risques absolus suivants ont été calculés, ils sont exprimés en nombre d'accidents

thromboemboliques veineux sur 100.000 femmes par an:

- 5-10 sur 100.000 femmes non enceintes ne prenant pas d'associations estroprogestatives;
- 20 sur 100.000 utilisatrices d'associations estroprogestatives contenant du lévonorgestrel (contraceptifs de deuxième génération);
- 40 sur 100.000 utilisatrices d'associations estroprogestatives contenant du désogestrel ou du gestodène (contraceptifs de troisième génération), ou de la drospirénone;
- 60 sur 100.000 femmes enceintes.

Le groupe de travail concluait que le rapport bénéfices/risques des estroprogestatifs oraux, quelle que soit leur composition, est quand même positif, à condition que les contre-indications et les mesures de précaution décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) soient respectées.

En résumé, le point de vue adopté dans le Répertoire et les Folia reste le même : lorsqu'une contraception hormonale est souhaitée et en l'absence de contre-indication, une association estroprogestative monophasique contenant une faible dose d'éthinylestradiol et un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate) constitue le premier choix chez la plupart des femmes. Lorsque les associations estroprogestatives sont contre-indiquées, p. ex. en présence de facteurs de risque ou d'antécédents de thromboembolie veineuse, un progestatif à faibles doses par voie orale en monothérapie (minipilule) ou sous forme de dispositif intra-utérin constitue le meilleur choix lorsqu'une contraception hormonale est souhaitée.

### **Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif: spécialités disponibles (situation au 15 janvier 2013).**

Première génération	Monophasique: Microgynon 50
Deuxième génération	Contenant du lévonorgestrel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monophasique: Eleonor, Lowette, Microgynon 20, Microgynon 30, Nora-30, Noranelle, Stediril-30</li> <li>• Triphasique: Triaselle, Trigynon, Trinordiol</li> </ul>
	Contenant de la noréthistérone: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monophasique: Ovysmen</li> <li>• Triphasique: Trinovum</li> </ul>
	Contenant du norgestimate: monophasique: Cilest
Troisième génération	Contenant du désogestrel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monophasique: Deso 20, Deso 30, Marvelon, Mercilon</li> <li>• Biphasique: Gracial</li> </ul>
	Contenant du gestodène: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monophasique: Femodene, Gestodelle, Gestofeme, Harmonet, Liosanne, Meliane, Minulet, Mirelle</li> <li>• Triphasique: Tri-Minulet, Triodene</li> </ul>
Autres	Contenant de la drospirénone (dits de "quatrième génération"): Monophasique: Annabelle, Annais, Armunia 20, Armunia 30, Drospibel, Rhonya 20, Rhonya 30, Yasmin, Yasminelle, Yaz
	Contenant de la chlormadinone: monophasique: Helen
	Contenant du nomégestrol: monophasique: Zoely
	Contenant du diénogest: séquentielle: Qlaira
	Contenant de la cyprotérone: monophasique: Claudia, Daphne, Diane, Elisamylan, Gratiella

## PIPÉRACILLINE + TAZOBACTAM : RISQUE D'INCOMPATIBILITÉ LORS DE LA RECONSTITUTION AVEC CERTAINS SOLVANTS

L'association pipéracilline + tazobactam est disponible sous forme de poudre pour perfusion ou injection intraveineuse lente (Piperacilline/Tazobactam EG®, Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi®, Piperacilline/Tazobactam Mylan®, Piperacilline/Tazobactam Orchid Europe LTD®, Piperacilline/Tazobactam Sandoz®, Tazocin®). Selon la spécialité concernée, il existe des différences de propriétés physico-chimiques et de compatibilité avec les solvants utilisés pour

reconstituer la solution. Il existe aussi des différences de compatibilité avec les antibiotiques de la classe des aminoglycosides (avec risque de perte de l'activité de l'aminoglycoside). Avant d'utiliser une spécialité à base de pipéracilline + tazobactam, il est donc important de bien vérifier dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) quels sont les solvants pouvant être utilisés pour reconstituer la poudre spécifique et si d'autres antibiotiques peuvent être administrés concomitamment.

---

## INJECTION ACCIDENTELLE D'ÉPINÉPHRINE LORS DE L'UTILISATION D'UNE SERINGUE AUTO-INJECTABLE

- L'épinéphrine (adrénaline) constitue la base du traitement d'une réaction anaphylactique sévère (voir Introduction dans le Répertoire Commenté des Médicaments). **Les seringues auto-injectables d'épinéphrine** à usage intramusculaire (Epipen®, Jext®) permettent le traitement d'urgence par le patient lui-même ou par une personne de son entourage. On rapporte toutefois de rares cas **d'injections accidentelles** (souvent dans le doigt). Les conséquences d'une injection accidentelle sont généralement peu sévères et passagères (gêne ou douleur locale, hypoesthésie, cyanose du doigt dans lequel a eu lieu l'injection). Des cas d'ischémie locale sévère (nécessitant l'amputation d'un doigt) et des symptômes généraux (tachycardie p.ex.) pouvant avoir une issue fatale ont toutefois été rapportés. Pour évi-

ter des accidents, il est recommandé de rappeler régulièrement les instructions à la personne susceptible d'utiliser la seringue auto-injectable (le patient, un parent, un enseignant...) et de s'entraîner avec un dispositif de démonstration. Ces dispositifs de démonstration ("Epipen Trainer" pour Epipen® et "Jext Simulator" pour Jext®) n'ont pas d'aiguille et ne contiennent pas d'épinéphrine, et peuvent être commandés gratuitement à la firme Meda ("Epipen Trainer", voir [www.medapharma.be](http://www.medapharma.be)) ou à la firme ALK ("Jext Simulator", voir [www.life-saver.org](http://www.life-saver.org)). Il est également préférable d'utiliser toujours la même marque de seringue auto-injectable, les modalités d'utilisation pouvant différer selon les marques. [*La Revue Prescrire* 2012;32:353-6; *Australian Prescriber* 2012;35:56-8]

