

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Juin 2013
Volume 40
Numéro 6

Fiches de transparence: mise à jour
> **p. 46**

Bon à savoir: l'importation de
l'étranger d'immunoglobulines
antitétaniques
> **p. 49**

Acides gras oméga-3 et prévention
cardio-vasculaire: réalité ou fiction?
> **p. 50**

Bon à savoir: l'Agence européenne
des médicaments recommande le
retrait des spécialités à base de la
benzodiazépine tétrazépam
> **p. 51**

Informations récentes mai 2013
> **p. 52**

Pharmacovigilance: dompéridone et
troubles du rythme cardiaque
> **p. 53**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Le présent numéro vous propose la première mise à jour semestrielle des Fiches de transparence. Ces mises à jour vous permettent de vous informer en quelques pages sur les données récentes concernant un grand nombre de sujets importants.

Ces derniers temps, suite aux notifications provenant de centres de pharmacovigilance de différents pays, de plus en plus de réévaluations du rapport bénéfice/risque des médicaments ont été menées par les agences européenne et américaine des médicaments (respectivement EMA et FDA). Le présent numéro vous informe au sujet des procédures en cours concernant le tétrazepam, une benzodiazépine, et la dompéridone. Il n'est pas toujours évident d'objectiver le rapport bénéfice/risque d'un médicament et de prendre les mesures appropriées en fonction de ce rapport. Nous tentons dans ce numéro d'apporter autant que possible des données objectives afin de permettre une évaluation optimale.

Il arrive parfois qu'un médicament dont le rapport bénéfice/risque est positif soit retiré du marché pour des raisons commerciales. C'est le cas de Tetabuline®, une spécialité à base d'immunoglobulines antitétaniques qui s'avère être un médicament indispensable dans certains cas. Le présent numéro décrit comment il est possible malgré tout de se procurer ce médicament à partir de l'étranger.

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, 8ème 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 changements
d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

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 (Université Gent), D. Boudry, M.L. Bouffiuou
(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:
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.

FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

Prise en charge de la goutte

- Suite à des rapports récurrents concernant de graves réactions d'hypersensibilité cutanées (tel le syndrome de Stevens-Johnson) liées à l'allopurinol, l'Agence française de pharmacovigilance (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a mené une analyse rétrospective des données ayant été rassemblées entre 2008 et 2010. Il a dès lors été possible de mettre en évidence que ce type de réactions survenait surtout durant les deux premiers mois de traitement. L'incidence s'élevait à 1 sur 2.000 nouveaux patients. Dans 60 % des cas, cette réaction grave aurait pu être évitée en prenant les précautions suivantes:

- ne pas instaurer de traitement chez les patients présentant une hyperuricémie asymptomatique;
 - toujours augmenter la dose de manière progressive, même chez les patients sans insuffisance rénale;
 - informer le patient sur la possibilité de réactions cutanées sévères et la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement en cas d'apparition d'éruptions cutanées ou d'autres manifestations d'hypersensibilité¹.
- En Belgique, le fébuxostat peut être remboursé en cas d'intolérance sévère ou de contre-indication à l'allopurinol. On ne dispose pas d'études spécifiques chez ce type de patients. Depuis la commercialisation du fébuxostat, de graves réactions d'hypersensibilité, tels le syndrome de Stevens-Johnson et un choc anaphylactique, ont été rapportées. On estime que l'incidence se situe entre 1 sur 1.000 et 1 sur 10.000 cas. Chez la plupart des patients, la réaction se manifestait dans le premier mois suivant le début du traitement. Un certain nombre de ces patients présentaient déjà une fonction rénale amoindrie et/ou des antécédents de

réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. En cas de traitement au fébuxostat, il est recommandé d'instaurer la dose progressivement et d'effectuer un suivi régulier du patient. En cas d'apparition de symptômes indiquant une réaction d'hypersensibilité, le traitement au fébuxostat doit être immédiatement interrompu et ne doit plus être réinstauré²⁻⁴.

Prise en charge des troubles gastriques

La conclusion émanant d'études rétrospectives selon laquelle l'usage concomitant d'IPP et de clopidogrel augmenterait le risque cardio-vasculaire, n'a pas pu être confirmée dans des études randomisées⁵. Dans une étude observationnelle menée à grande échelle au Royaume-Uni, il n'a pas non plus été possible de démontrer une interaction cliniquement pertinente chez les patients sous clopidogrel utilisant de manière intermittente des IPP: l'incidence d'infarctus n'était pas augmentée en cas d'utilisation d'IPP⁶. Bien que rien n'indique qu'il y ait une interaction cliniquement pertinente, il est néanmoins conseillé d'observer un intervalle de 12 heures environ entre la prise d'IPP et de clopidogrel, par mesure de précaution⁷.

Prise en charge des douleurs neurogènes

- Les preuves d'efficacité des antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline, dans les douleurs neurogènes, sont issues d'un nombre limité d'études à petite échelle et de courte durée; il s'agit d'études plus anciennes dont la qualité est limitée si l'on prend en considération les normes actuelles. Une synthèse de Cochrane rassemble pour la première fois toutes les études menées autour de l'amitriptyline dans le traitement de douleurs neurogènes (et de la fibromyalgie). Lorsque que l'on considère dans leur ensemble les résultats de

toutes les études contrôlées par placebo sur l'amitriptyline dans la neuropathie diabétique douloureuse, la névralgie post-herpétique, la douleur suite à un AVC et la fibromyalgie, on observe avec l'amitriptyline un effet statistiquement significatif mais dont l'impact clinique est limité, par rapport au placebo: 38 contre 16 % (RR= 2,3; IC à 95 % 1,8 à 3,1). Les auteurs avertissent que l'effet est très probablement surestimé, vu les limites méthodologiques des études incluses. Toutefois, bien que les preuves d'efficacité de l'amitriptyline soient limitées, certaines données amènent les auteurs à conclure que ce médicament donne une analgésie acceptable chez certains patients. Le nombre de patients ressentant des effets indésirables était significativement plus élevé avec l'amitriptyline qu'avec le placebo. Il nous faut à présent attendre les résultats d'études rigoureusement menées comparant les médicaments plus récents (tels que la prégabaline, la duloxétine,...) avec l'amitriptyline⁸.

- La mise à jour d'une synthèse de Cochrane sur le patch de capsïcine à doses élevées inclut 6 études, dont 4 chez des patients atteints de névralgie post-herpétique (n = 1.272). Il s'agit d'études récentes à relativement grande échelle, ayant évalué une application unique, avec un suivi de 8 à 12 semaines, les critères d'évaluation étant variés. Dans le traitement de la névralgie post-herpétique, le patch de capsïcine s'avérait significativement plus efficace que le placebo sur tous les critères d'évaluation rapportés, les NNT allant de 10 à 12. Le seul critère d'évaluation ayant été rapporté de manière cohérente dans les 4 études, était le nombre de patients dont les douleurs avaient diminué d'au moins 30 % après 8 semaines [RR= 1,3 (IC à 95 % 1,1 à 1,5); NNT=11 (IC à 95 % 6,8 à 26)], mais la capsïcine s'avérait également significativement plus efficace que le placebo en ce qui concerne le nombre

de patients dont les douleurs avaient diminué d'au moins 50 % après 8 ou 12 semaines. Le nombre de patients rapportant des rougeurs, des douleurs (sensations de brûlure ou douleurs lancinantes), mais aussi d'autres réactions cutanées telles que des papules, du prurit ou de l'oedème était significativement plus élevé dans les groupes traités à la capsïcine. Par une comparaison indirecte (propice aux erreurs), les auteurs affirment que les NNT pour certains autres traitements des douleurs neurogènes (prégabaline, gabapentine) sont moins élevés que pour la capsïcine. Ils concluent que, vu leur coût et leurs effets indésirables importants, les patches de capsïcine doivent être réservés de préférence aux personnes chez lesquelles d'autres traitements ont échoué⁹.

Prise en charge de l'angor stable

- Il existe peu de données concernant la comparaison entre les différentes dihydropyridines en cas d'angor. Dans 3 études à petite échelle et de courte durée, aucune différence n'a pu être observée entre l'amlodipine et la félodipine en ce qui concerne le contrôle des symptômes et les effets indésirables; il n'y a pas de données concernant la mortalité¹⁰.
- Dans l'étude FAME-2, on a identifié, chez des patients souffrant d'une coronaropathie, la présence d'une sténose hémodynamiquement significative en mesurant la réserve de débit fractionnaire lors d'une angiographie coronarienne; la plupart de ces patients présentaient un angor stable. Les patients présentant une sténose hémodynamiquement significative (73 % du groupe étudié) ont été randomisés entre une ACTP avec stent + traitement médicamenteux optimal ("traitement invasif") et un traitement médicamenteux optimal uniquement. Le critère d'évaluation primaire était composé de la mortalité, de l'infarctus du myocarde et de la revascularisation urgente.

L'étude a été arrêtée prématurément après 7 mois lorsque l'on a constaté que ce critère d'évaluation primaire survenait significativement moins fréquemment dans le groupe traité de manière invasive (4,3 contre 12,7 %). Le fait que cette différence soit significative s'explique entièrement par la moins grande nécessité de revascularisation urgente dans le groupe traité de manière invasive (1,6 contre 11,1 %); la mortalité cardiaque et totale et le nombre d'infarctus du myocarde ne différaient pas significativement entre les deux groupes. L'absence de mise en aveugle et l'arrêt prématuré constituent des limites méthodologiques importantes. Cette étude ne rajoute rien aux connaissances actuelles: en cas d'angor stable, une ACTP peut améliorer le contrôle des symptômes, mais ne diminue pas le risque d'infarctus du myocarde ou de décès¹¹.

Aide au sevrage tabagique

- Par le passé, l'association de la varénicline à un risque accru d'accidents cardio-vasculaires avait déjà été suggérée. Dans une méta-analyse de 2011, on a constaté un risque significativement accru d'accidents cardio-vasculaires graves, en comparaison avec le placebo¹². Plus récemment, dans deux méta-analyses d'études contrôlées par placebo, dont une méta-analyse menée à la demande de la FDA par le fabricant de la varénicline, ce risque accru n'a pas pu être retrouvé. On a toutefois observé dans les deux méta-analyses une tendance en défaveur de la varénicline (respectivement 0,63 contre 0,47 % et 0,31 contre 0,21 % selon la méta-analyse), mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives^{13,14}. Dans une étude observationnelle danoise, l'incidence d'accidents cardio-vasculaires sévères associée à la varénicline a été comparée à celle associée à la bupropione, un médicament n'étant pas assimilé à un risque cardio-vasculaire accru

selon les connaissances actuelles; aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes¹⁵. Ces constatations semblent rassurantes, mais des études ayant comme critère d'évaluation primaire des accidents cardio-vasculaires restent nécessaires afin de les confirmer.

- La plupart des études concernant les interventions de sevrage tabagique sont réalisées dans des conditions contrôlées qui divergent fortement des conditions de la pratique quotidienne. Les études sont menées avec des patients motivés et du personnel qualifié, et en général, le traitement est gratuit. Dans une étude randomisée menée en première ligne, dans laquelle le médecin traitant n'avait pas reçu de formation préparatoire spécifique, l'intervention minimale à partir d'un journal de fumeur, la thérapie cognitive et comportementale, la bupropione et la thérapie nicotinique de substitution s'avéraient similairement efficaces pour atteindre le sevrage tabagique: après 1 an, environ 30 % des patients sont restés abstinents dans les 4 groupes¹⁶.

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Chez les patients atteints d'un infarctus cérébral lacunaire, l'association de clopidogrel avec de l'acide acétylsalicylique ne diminue pas significativement le risque d'un nouvel AVC, en comparaison avec une monothérapie à l'acide acétylsalicylique; en revanche, l'association augmente le risque d'hémorragies et de mortalité¹⁷. Les infarctus cérébraux lacunaires représentent un quart de tous les AVC ischémiques et sont provoqués par l'occlusion de petits vaisseaux sanguins. Dans cette étude randomisée, les patients atteints d'un infarctus lacunaire symptomatique (confirmé par RM) qui recevaient déjà 325 mg d'acide acétylsalicylique par jour, ont été randomisés entre

un traitement avec 75 mg de clopidogrel par jour et un placebo. Après une période de suivi de 3,4 ans en moyenne, le risque d'un nouvel AVC n'était pas réduit dans le groupe traité par l'association (hazard ratio = 0,92; IC à 95 % 0,72 à 1,16). Le risque d'hémorragies sévères était presque deux fois plus élevé chez les patients traités avec l'association (hazard ratio = 1,97; IC à 95 % 1,41 à 2,71)¹⁷.

Prise en charge de la migraine, de l'obésité, de l'ostéoporose, du zona: aucune nouvelle donnée pertinente pour cette mise à jour n'est parue sur ces sujets au cours de cette dernière année.

Note

La liste des références et une version longue de cette mise à jour peuvent être consultées sur www.cbip.be

Bon à savoir

L'IMPORTATION DE L'ÉTRANGER D'IMMUNOGLOBULINES ANTITÉTANIQUES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 07/05/13]

La spécialité Tetabuline S/D® a été retirée du marché en novembre 2012 pour des raisons commerciales, et il n'y a plus de spécialité à base d'immunoglobulines antitétaniques en Belgique [voir Folia de décembre 2012]. Les immunoglobulines antitétaniques spécifiques sont pourtant recommandées en cas de plaie à risque de tétanos chez les patients qui n'ont jamais été vaccinés contre le tétanos, ou incomplètement, ainsi que chez les patients avec une plaie à risque dont la dernière vaccination contre le tétanos date de plus de 10 ans; dans ces différentes situations, le vaccin contre le tétanos est administré simultanément avec des immunoglobulines, en un site distinct [voir tableau 12b dans le Répertoire Commenté des Médicaments].

Nous avons signalé que, selon la réglementation en vigueur (Loi du 29 mars 2012, article 44), ces immunoglobulines peuvent être importées de l'étranger par un pharmacien (par ex. Tetagam® en Allemagne), sur présentation d'une prescription au nom du patient et d'une déclaration du médecin (disponible sur www.fagg-afmps.be/fr/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm291-27195.pdf). Cette procédure peut

toutefois prendre plusieurs jours, ce qui est inacceptable dans les situations urgentes décrites ci-dessus.

Dans la pratique ambulatoire, le médecin peut commander des immunoglobulines antitétaniques en provenance de l'étranger sur présentation d'une prescription anonyme accompagnée d'une déclaration certifiant que le médicament est destiné à sa trousse d'urgence. Cette façon de procéder permet au pharmacien d'officine d'importer le médicament de l'étranger et au médecin de disposer du médicament au cas où un patient se présenterait avec une plaie à risque. Il en coûtera environ 30 € (situation au 01/05/2013).

Dans les services spécialisés d'un hôpital (tels que service d'urgences, soins intensifs, ...), il est possible de constituer une réserve par l'intermédiaire de la pharmacie hospitalière, pour plusieurs patients tombant directement sous la responsabilité du médecin demandeur (Loi du 25 mars 1964 art. 6quater). Ceci n'est pas autorisé dans la pratique ambulatoire.

Les immunoglobulines antitétaniques doivent être conservées au réfrigérateur, et leur durée de conservation est de 3 ans.

ACIDES GRAS OMÉGA-3 ET PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE: RÉALITÉ OU FICTION?

Des publications récentes n'ont pas montré d'effet protecteur de suppléments d'acides gras oméga-3 sur les maladies cardio-vasculaires ni sur la mortalité, et remettent en question le bénéfice qui avait été constaté dans quelques études plus anciennes. L'utilisation de suppléments d'acides gras oméga-3 n'est pas recommandée en prévention cardio-vasculaire primaire ni secondaire. Il convient de donner la priorité à l'adaptation du style de vie et aux médicaments ayant un effet avéré sur la morbidité et la mortalité.

Dans les articles parus dans les Folia de février 2010 et de mars 2011 sur les acides gras oméga-3 (tels que l'acide docosahexaénoïque ou DHA, l'acide eicosapentaénoïque ou EPA), la conclusion était qu'il existait quelques preuves d'un effet positif limité sur la morbidité et/ou mortalité cardio-vasculaire chez les patients qui avaient fait récemment un infarctus du myocarde (c.-à-d. dans les 3 mois précédents) et chez les patients insuffisants cardiaques chroniques, mais que de nombreuses incertitudes subsistaient; chez les personnes sans infarctus récent ou sans insuffisance cardiaque, il n'y avait pas suffisamment de preuves pour encourager l'utilisation de suppléments d'acides gras oméga-3. Suite à la publication de données récentes, il semble utile de réévaluer ces conclusions.

L'année dernière, trois méta-analyses ont été publiées sur l'utilisation d'acides gras oméga-3 dans la prévention cardio-vasculaire. Les études reprises dans ces méta-analyses ont été réalisées principalement dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire secondaire, c.-à-d. chez des personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires; la durée des études était en moyenne de 2 ans. Les acides gras oméga-3 étaient administrés sous forme de suppléments alimentaires à raison de 1,5 g/jour en moyenne. Les limites des méta-analyses sont entre autres leur courte durée et l'hétérogénéité au niveau de la population étudiée (personnes présentant un risque cardio-vasculaire différent, utilisation de statines dans les études récentes mais pas dans les anciennes).

- La première méta-analyse n'a inclus que des études contrôlées par placebo en double aveugle. Aucun effet significatif n'a été consta-

té avec les acides gras oméga-3 sous forme de suppléments alimentaires sur l'incidence des accidents cardio-vasculaires, ni sur la mortalité cardiaque et totale. Dans une analyse de sous-groupes spécifiquement menée chez des personnes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, et qui incluait également 2 grandes études récentes, aucun effet n'a été observé sur les accidents cardio-vasculaires. Dans la seule étude disponible ayant inclus des patients insuffisants cardiaques (étude GISSI-HF), un effet très limité a été constaté sur la mortalité totale mais pas sur la mortalité cardio-vasculaire. [*Arch Int Med* 2012;172:686-94 (doi:10.1001/archintmed.2012.262)].

- La deuxième méta-analyse a inclus aussi des études randomisées qui n'avaient pas été menées en double aveugle. Ici non plus, aucun effet protecteur n'a été constaté avec les suppléments alimentaires d'acide gras oméga-3 sur la mortalité cardiaque et totale, ni sur l'incidence d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde [*JAMA* 2012;308:1024-33 (doi:10.1001/2012.jama.11374)].

- La troisième méta-analyse a inclus des études observationnelles en plus des études randomisées, et a évalué spécifiquement l'efficacité des acides gras oméga-3 sur des critères d'évaluation vasculaires cérébraux (aussi bien hémorragiques que thrombotiques). Les études observationnelles ont évalué la consommation de poisson, tandis que dans les études randomisées, il s'agissait de suppléments alimentaires d'acides gras oméga-3, généralement en prévention secondaire. Chez les personnes qui consommaient beaucoup de

poisson et qui avaient donc une consommation plus importante d'acides gras oméga-3, une incidence moindre d'accidents vasculaires cérébraux a été observée sans qu'un lien causal n'ait pu être démontré. Par contre, une consommation importante d'acides gras oméga-3 sous forme de suppléments alimentaires n'avait pas d'effet protecteur sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux [*Br Med J* 2012;345:e6698 (doi: 10.1136/bmj.e6698)].

Une étude contrôlée par placebo, menée à large échelle, sur les acides gras oméga-3 en prévention primaire, est parue après la publication de ces méta-analyses. Chez les personnes présentant plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires mais sans antécédents d'infarctus du

myocarde, aucun effet d'un supplément d'acide gras oméga-3, à raison de 1 g par jour pendant 5 ans, n'a été démontré sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires [*N Engl J Med* 2013; 368:1800-8 (doi :10.1056/NEJMoa1205409)].

Ces nouvelles données remettent donc sérieusement en question le bénéfice limité qui avait été constaté dans quelques études plus anciennes. Sur base des données actuellement disponibles, on peut conclure qu'il n'y a pas de place pour les suppléments d'acides gras oméga-3, que ce soit en prévention cardio-vasculaire secondaire ou primaire. Quelques études de grande envergure sont actuellement menées à ce sujet; les preuves seront à nouveau évaluées au moment de leur publication.

Bon à savoir

L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS RECOMMANDE LE RETRAIT DES SPÉCIALITÉS À BASE DE LA BENZODIAZÉPINE TÉTRAZÉPAM

[Voir aussi communiqué du 18/04/13 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]

Le tétrazépam (Epsipam®, Myolastan®, Tetraxepam EG®) est une benzodiazépine ayant comme seule indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) le « traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie » chez les patients âgés de plus de 15 ans. En février 2013, une évaluation du rapport bénéfice/risque du tétrazépam a été lancée au niveau européen, suite à la suspicion que le tétrazépam provoquerait plus fréquemment que les autres benzodiazépines des réactions cutanées graves (tels le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Leyll et le syndrome DRESS).

L'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) a fait savoir le 29 avril que le rapport bénéfice/risque du tétrazépam est négatif, et que les spécialités à base de tétrazépam devraient disparaître du marché (voir www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_

events/news/2013/04/news_detail_001777.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

Le risque de réactions cutanées graves est faible mais réel, et l'efficacité du tétrazépam en cas de contractures musculaires n'est de plus pas suffisamment prouvée. Cette recommandation doit encore être ratifiée par la Commission européenne; la décision de la Commission européenne est contraignante pour tous les Etats membres.

La rédaction du CBIP souligne que l'utilité du tétrazépam (et également d'autres benzodiazépines) en tant que myorelaxant est peu étayée. On ne dispose pas d'études comparatives entre le tétrazépam ou d'autres benzodiazépines, et des analgésiques en cas de douleurs liées aux spasmes musculaires. Le tétrazépam présente les effets indésirables, les précautions d'utilisation et les interactions des benzodiazépines en général, et il est associé de plus à un risque – bien que faible – de réactions cutanées graves plus élevé qu'avec les autres benzodiazépines.

Informations récentes mai 2013

Les « Informations Récentes » de juin 2013 sont déjà disponibles dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et seront publiées dans les Folia de juillet-août 2013.

▼: 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 **bromhydrate de scopolamine** (syn. bromhydrate d'hyoscine) qui était déjà disponible sous forme préfabriquée est maintenant enregistré comme médicament (**Scopolamine Sterop®**; chapitre 18.1.5.). La scopolamine est proposée en solution injectable pour le traitement des râles agoniques et comme prémédication avant une anesthésie ou un examen médical des voies respiratoires. Ses effets indésirables, contre-indications et les précautions d'usage sont ceux des anticholinergiques en général (voir Intro. 6.2.3. dans le Répertoire Commenté des Médicaments). En ce qui concerne le traitement des râles agoniques, voir Folia d'octobre 2001. Les posologies du bromhydrate de scopolamine et du bromure de butylhyoscine (Buscopan®) sont très différentes: attention lors de la prescription et de la délivrance!

- La spécialité **Teysuno®**▼(chapitre 13.2.3.4.) est une association fixe de téga-fur, de giméracil et d'otéracil qui est proposée dans le traitement du cancer gastrique avancé. Le **tégafur** est une prodrogue du fluorouracil, un antitumoral de la famille des analogues des pyrimidines; le giméracil a été ajouté pour inhiber le métabolisme du fluorouracil, et l'otéracil pour en diminuer les effets indésirables. Il n'est pas prouvé que la balance bénéfice-risque de cette association soit supérieure à celle du fluorouracil ou de la capécitabine (une autre prodrogue du fluorouracil). Les effets indésirables et les

interactions de cette association sont comparables à ceux du fluorouracil. Le risque de dysesthésies palmoplantaires graves paraît moins élevé par rapport à la capécitabine, mais le risque de troubles digestifs graves est par contre plus important. [*La Revue Prescrire* 2013;33 :8-11]

- Le **vandétanib (Caprelsa®)**▼; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases (EGFR, RET et VEGFR-2) proposé dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde non-opérable ou métastasé. Les données sont encore insuffisantes pour évaluer un éventuel effet du vandétanib sur la survie globale. Le vandétanib présente des effets indésirables pouvant être sévères tels que allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, hypertension artérielle, troubles cutanés avec photosensibilisation, troubles neuropsychiques. Il convient également de tenir compte de la longue demi-vie du vandétanib (environ 3 semaines) et du risque élevé d'interactions, notamment au niveau du CYP3A4. [*La Revue Prescrire* 2012 ;32 :256-9 ; *Pharm Sel* 2012;28:62-64]

- Le **ciclopirox** est un antimycosique de la famille des pyridones proposé sous forme de vernis à ongles (**Mycosten®**▼; chapitre 15.1.3.) pour le traitement des onychomycoses distales sans atteinte de la matrice unguéale. Son efficacité est comparable à celle de l'amorolfine; ses effets indésirables sont rares et consistent généralement en des

réactions locales péri-unguéales. Le vernis est appliqué une fois par jour, et la durée du traitement varie de 3 mois (pour les onychomycoses des doigts) à 6 mois (pour les onychomycoses des orteils). [*La Revue Prescrire* 2009 ;29 :185]

- La **chlorprocaïne** (**Ampres®**▼; chapitre 18.2.) est un anesthésique local du groupe des esters proposé pour l'anesthésie intrathécale. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres anesthésiques du groupe des

esters et consistent surtout en des troubles digestifs, une hypotension, de la bradycardie et des réactions allergiques.

- La spécialité **Ethylol®** à base d'**amifostine** est retirée du marché. L'amifostine était utilisée sans beaucoup de preuves pour limiter la neutropénie lors d'un traitement par certains antitumoraux, et pour combattre la sécheresse de la bouche consécutive à une radiothérapie.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

DOMPERIDONE ET TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE

Dans les Folia de novembre 2012, on attirait l'attention sur le risque d'allongement de l'intervalle QT et sur le risque de torsades de pointes avec des médicaments. La dompéridone (Motilium® et génériques; en association avec la cinnarizine: Touristil®) est l'un des médicaments pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT. Sur base d'études épidémiologiques et de rapports de cas, il y a des indices d'un risque accru d'arythmies ventriculaires et de mort subite avec la dompéridone [voir Folia de novembre 2011 et communiqué du 14/03/13 dans la rubrique « Bon à savoir » du site internet du CBIP]. Dans cet article, on discute 3 cas d'arythmies graves chez des patients ayant pris de la dompéridone, rapportés récemment au Centre belge de pharmacovigilance.

- Le premier cas concerne une femme de 20 ans souffrant de malformation cardiaque congénitale (malformation du septum ventriculaire) et portant depuis longtemps un pacemaker avec holter permanent. La femme a été traitée pen-

dant 4 jours par la moxifloxacine (400 mg p.j.) et par la dompéridone (7 comprimés pendant les 4 jours). La patiente a développé une arythmie ventriculaire et est décédée suite à un arrêt cardiaque. Une analyse du holter a montré un intervalle QT allongé. Il est possible qu'une interaction pharmacodynamique entre la dompéridone et la moxifloxacine, qui peut aussi allonger l'intervalle QT, ait pu conduire à l'arythmie chez cette patiente à risque.

- Le second cas concerne une patiente de 91 ans qui, au cours d'un traitement par la dompéridone (1 à 2 comprimés, 3 à 4 fois par jour pendant 10 jours), a développé des troubles du rythme cardiaque. Elle prenait aussi e.a. de la clarithromycine depuis 8 jours, du donépézil et de la méthylprednisolone. Il est possible qu'une interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique de la dompéridone avec la clarithromycine qui freine la métabolisation de la dompéridone (via l'inhibition du CYP3A4) et qui peut aus-

si allonger l'intervalle QT, ait conduit à l'arythmie cardiaque. De plus, le donépézil est bradycardisant, ce qui constitue aussi un facteur de risque de torsades de pointes.

- Le troisième cas concerne une patiente de 81 ans, hypertendue et ayant des antécédents d'attaque ischémique transitoire. Elle est décédée brutalement. Un mois avant le décès, on a constaté un intervalle QT allongé, par un ECG réalisé à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Elle avait débuté un traitement par la dompéridone (10 mg 3 fois par jour) la veille de son décès.

Plusieurs facteurs rendent difficile la détermination du lien de causalité entre les problèmes cardiaques et la prise de dompéridone. Il s'agissait de 3 patientes à risque. De plus, chez les personnes âgées, une ischémie coronaire se manifeste parfois de manière atypique par une douleur épigastrique, des nausées ou vomissements; un syndrome coronaire aigu peut donc aussi être interprété comme un problème gastrique pour lequel la prise de dompéridone a débuté. Néanmoins, on ne peut pas exclure que la dompéridone ait pu jouer un rôle dans la survenue des arythmies et de la mort subite. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) revoit actuellement la balance bénéfice-risque de la dompéridone [voir communiqué du 14/03/13 à la rubrique « Bon à savoir » du site internet du CBIP]. Dans l'attente de l'avis de l'EMA, on peut donner les recommandations suivantes.

- La dompéridone (et bien entendu l'association fixe avec la cinnarizine) ne doit pas être utilisée sans limite pour tout désagrément.

- Les mesures de précaution visant à limiter au maximum le risque d'allongement du QT, mentionnées dans les Folia de novembre 2012, doivent être prises en compte. La dompéridone ne doit p.ex. pas être utilisée chez des patients présentant une prolongation des intervalles de conduction cardiaque (particulièrement QTc) et la présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de torsades de pointes doit être vérifiée; il s'agit p.ex. de troubles électrolytiques, d'affections cardiaques telles que décompensation cardiaque, ou de la prise concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du CYP3A4 [voir tableau Ib dans le Répertoire].

- La dompéridone doit être utilisée avec prudence chez les enfants et les adolescents, et il est préférable d'éviter les doses supérieures à 30 mg par jour.

L'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmpps) a récemment décidé de soumettre à prescription la délivrance de tous les médicaments contenant de la dompéridone, afin de limiter la non-détection de facteurs de risque d'effets indésirables cardiaques [voir communiqué du 07/05/2013 de l'afmpps via www.fagg-afmpps.be/fr/news/news_domperidone_2013_05.jsp]. Il est à noter que la dompéridone est déjà sur prescription médicale dans la majorité des pays européens.

Afin de mieux connaître le profil de sécurité d'un médicament, il est important de notifier au Centre belge de Pharmacovigilance les suspicions d'effets indésirables. Ceci peut se faire de préférence en ligne via le site internet www.fichejaune.be ou via la fiche jaune papier.

