

Folia

Pharmaco- therapeutica Edition Dentistes



Juin 2013
Volume 6
Numéro 1

Médicaments à l'origine d'affections buccales

> **p. 1**

L'EMA (Agence européenne des médicaments) recommande le retrait des spécialités à base de la benzodiazépine tétrazépam

> **p. 3**

Prise en charge de l'hypotension orthostatique

> **p. 4**

Folia Select: rhinosinusite aiguë

> **p. 5**

Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2013

> **p. 6**

Avis du Conseil Supérieur de la Santé concernant l'usage de dentifrices fluorés

> **p. 7**

Pharmacovigilance

- Varicelle et zona: risque de complications cutanées graves avec les AINS

> **p. 8**

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

> **p. 9**

- Matérovigilance

> **p. 9**

DANS CETTE ÉDITION DENTISTES DES FOLIA

L'hypotension orthostatique survient assez fréquemment, mais on ne trouve que peu de données étayées concernant sa prise en charge. Pour les rares médicaments dont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) reprend comme indication l'hypotension orthostatique, on ne retrouve pas d'études convaincantes permettant de les recommander comme traitements efficaces. Ce numéro des Folia aborde de manière critique les possibilités de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse de l'hypotension orthostatique.

L'édition 2013 du Répertoire Commenté des Médicaments sera bientôt disponible. Comme chaque année, tous les chapitres ont été révisés, grâce à la contribution de nombreux experts. Le Répertoire est ainsi adapté à l'actualité et constitue un point de repère fiable pour les professionnels de la santé concernés par la pharmacothérapie. La présentation concise de cet ouvrage ainsi que son orientation sur l'usage rationnel des médicaments en font un outil de travail pratique. Dans cette nouvelle édition, une attention particulière a aussi été accordée à certains points particuliers; ils sont décrits dans le présent numéro des Folia. La mention d'un prix approximatif pour les médicaments réservés à l'usage hospitalier en est un exemple. Le lecteur pourra ainsi se faire une meilleure idée du coût parfois très élevé de ces médicaments.

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) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),
hoofdredeacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor
Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), R. Cauwels (Université Gent), P. Coessens
(Verbond der Vlaamse Tandartsen), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens,
L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Maloir (Chambres
Syndicales Dentaires), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking),
C. Spaas (Vlaamse Beroepsvereniging voor Tandartsen), J. Valembois (Chambres
Syndicales Dentaires), J. Van Campen, E. Vandenoostende (Vlaamse Vereniging voor
Tandheelkunde), R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, Th. van Nuijs
(Société de Médecine Dentaire), L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond)

Les Folia Pharmacotherapeutica Edition Dentistes sont publiés sous l'égide et la
responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Cen-
trum voor Farmacotherapeutische 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 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.

MÉDICAMENTS À L'ORIGINE D'AFFECTIONS BUCCALES

Cet article reprend en partie, et avec l'accord de Farmaka asbl, l'article «Soins de bouche», paru dans le numéro de novembre 2012 du *Formul R/ info* publié par Farmaka (voir aussi www.farmaka.be).

Gingivite - Stomatite

La gingivite est une inflammation des gencives généralement induite par l'accumulation de plaque dentaire qui peut évoluer vers un décollement de la gencive associé à la destruction du ligament péri-dentaire et de l'os alvéolaire adjacent. La gingivostomatite peut survenir entre autres suite à une infection par un virus de l'herpès simplex. La gingivite ulcéreuse nécrosante aiguë (« bouche des tranchées ») est une forme particulière (et rare) de gingivite associée à une flore anaérobie (*Fusobacterium nucleatum* et *Borrelia Vincenti*). Cette gingivite est très douloureuse et est accompagnée d'ulcérations et de saignements gingivaux. Certains médicaments peuvent provoquer une stomatite : les cyostatiques, les antibiotiques, les antidépresseurs (fluoxétine, sertraline, trazodone,...), les antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne,...), les antihypertenseurs (captopril, diurétiques, diltiazem,...), les antimycotiques, les AINS (aspirine, diclofénac, ibuprofène, naproxène), les inhibiteurs de la pompe à protons, l'allopurinol, ...

Candidose orale

L'infection fongique de la bouche peut être asymptomatique, mais elle est généralement douloureuse et peut être accompagnée d'une perte ou d'une altération du goût, symptômes qui peuvent compromettre l'ingestion normale d'aliments. Le tableau clinique peut fortement varier. La chéilite (« perlèche »), également sujette à une

contamination bactérienne additive potentielle, peut aussi être considérée comme une candidose orale. La chéilite apparaît souvent suite à une modification de la physiologie du visage, comme p. ex. suite à la perte de dents ou à une prothèse dentaire mal adaptée. Certains médicaments peuvent causer une candidose orale: antibiotiques à large spectre, immunodépresseurs, corticostéroïdes (surtout les corticostéroïdes inhalés).

Xérostomie/hyposialie ou hyposalivation

La sécheresse de la bouche peut être causée par la déshydratation, des affections systémiques (p. ex. la maladie de Sjögren) ou peut survenir suite à une radiothérapie au niveau de la tête et du cou. Plusieurs médicaments peuvent être à l'origine d'une xérostomie. Il ne s'agit pas toujours d'une hyposalivation réelle (comme p. ex. lors de l'utilisation de parasymphaticolytiques), mais souvent de la sensation subjective d'avoir la bouche sèche. En pratique, il n'est pas facile de faire la distinction entre les deux, surtout parce que l'hyposalivation réelle n'est pas toujours accompagnée d'une sensation de bouche sèche. Voici une liste non exhaustive de médicaments qui peuvent causer la sécheresse de la bouche:

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (notamment le captopril)
- alpha-1-bloquants (alfuzosine, tamsulosine, ...)
- alizapride
- antidépresseurs (amitriptyline, imipramine, trazodone, ...)
- antihistaminiques (cétirizine, clémastine,...)
- antiparkinsoniens (amantadine, lévodopa,...)
- antipsychotiques (phénothiazines, zuclopenthixol,...)

- anxiolytiques (alprazolam,...)
- carbamazépine
- diurétiques (notamment les diurétiques de l'anse)
- itraconazole
- analgésiques narcotiques
- AINS
- parasymphaticolytiques (atropine, glycopyrronium, oxybutynine,...)
- inhibiteurs de la pompe à protons
- sympathicomimétiques (xylométazoline,...)

La xérostomie peut causer des troubles de la déglutition. Les médicaments restent alors trop longtemps dans la bouche, ce qui peut provoquer une ulcération au niveau de la muqueuse de la joue. Des cas d'ulcérations ont été observés suite à l'utilisation de sulfate de fer et de bisphosphonates. C'est un effet indésirable à prendre en considération lors de la prescription d'un des médicaments de la liste précitée (p. ex. les antipsychotiques).

Hyperplasie gingivale

L'hyperplasie gingivale peut être causée par une gingivite chronique suite à une mauvaise hygiène bucco-dentaire, mais certains médicaments peuvent aussi en être à l'origine (p. ex. phénytoïne, antagonistes calciques).

Hypersalivation ou sialorrhée

La sialorrhée est due à une production accrue de salive (p.ex. en cas de douleur ou inflammation de la région buccale, de prothèse dentaire mal ajustée, et éventuellement en cas de gastrite ou d'ulcère peptique) ou à une diminution de l'élimination de la salive (p.ex. parfois dans la maladie de Parkinson, en cas de crise d'épilepsie, dans les affections neuromusculaires des muscles de la mastication et de la déglutition, ...). La sialorrhée peut non seulement conduire à une stigmatisation mais elle peut aussi provoquer des

problèmes graves tels que fausse déglutition et pneumonie par aspiration. Certains médicaments peuvent provoquer une sialorrhée:

- les médicaments ayant un effet sédatif diminuent le réflexe de déglutition: p.ex. les benzodiazépines et substances apparentées, le lithium, certains antiépileptiques comme la tiagabine, certains anesthésiques comme la kétamine, certains antipsychotiques
- les médicaments ayant des propriétés cholinergiques augmentent la production de salive: les inhibiteurs de la cholinestérase (pyridostigmine et néostigmine), également ceux qui sont utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (donépézil, galantamine, rivastigmine) et la pilocarpine (également par voie ophtalmique)
- certains antipsychotiques augmentent la production de salive et provoquent en outre des troubles de la déglutition (voir plus haut), effets principalement observés avec la clozapine, mais certains cas ont aussi été rapportés avec la rispéridone et l'olanzapine.

Une diminution de la posologie du médicament ou l'arrêt du médicament entraîne la disparition de la sialorrhée. Certaines intoxications peuvent également provoquer une sialorrhée (mercure, iode, ...).

Halitose (foetor ex ore ou mauvaise haleine)

Une mauvaise haleine est (généralement) causée par la présence de bactéries anaérobies à Gram-négatif dans la bouche. Ces bactéries se fixent sur la plaque dentaire, la langue et les amygdales. Une mauvaise hygiène buccodentaire, une xérostomie, des caries et gingivites évolutives, une stomatite, une parodontite et une stomatite ulcéreuse sont des situations identifiées comme en lien avec une mauvaise haleine. Certains médicaments peuvent

également causer une mauvaise haleine, soit indirectement en causant une sécheresse de la bouche, soit directement: nitrates, substances contenant de l'iode (amiodarone,...), préparations contenant de la vitamine B, antidépresseurs, antimycotiques,...

Dysgueusies

Les troubles du goût peuvent avoir différentes causes : lésions locales des muqueuses buccale et nasale, lésions des récepteurs gustatifs, affections systémiques (affections neurologiques, maladies rénales, maladies hépatiques et troubles endocriniens), xérostomie, certains médicaments. Les médicaments incriminés sont nombreux, mais la cause n'est pas toujours claire:

- antiarythmiques (flécaïnide, propafénone)
- antibiotiques (céphalosporines, quinolones,...)
- antihypertenseurs (IEC, diltiazem, hydrochlorothiazide, spironolactone,...)
- antimycotiques (itraconazole, terbinafine)
- AINS (ibuprofène, naproxène, piroxicam)
- hypnotiques (flurazépam, triazolam, zopiclone)
- antidiabétiques oraux (glipizide, metformine)
- inhibiteurs de la pompe à protons
- divers médicaments : allopurinol, béclo-métasone, carbamazépine, chlorhexidine, dipyrïdamole, lévodopa, morphine, paroxétine,...

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

Le tétrazépam (Epsipam®, Myolastan®, Tétrazépam 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 bénéfices-risques 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 bénéfices/risques du tétrazépam est négatif, et que les spécialités à base de tétrazépam devraient disparaître (voir www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001777).

[jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001777)).

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.

PRISE EN CHARGE DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

Malgré l'incidence élevée de l'hypotension orthostatique, il existe peu de données permettant d'étayer le traitement de celle-ci. Une attention particulière doit être accordée aux mesures non médicamenteuses telles que l'information du patient; augmenter l'apport en sel, porter des bas de contention et dormir avec la tête du lit surélevée peut être utile. En présence de symptômes sévères, un traitement par la fludrocortisone peut être instauré, en association à une consommation suffisante de sel et d'eau.

L'hypotension orthostatique s'observe fréquemment chez les personnes âgées et peut occasionner des chutes et des syncopes. L'hypotension orthostatique est définie par une diminution de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg, ou par une diminution de la pression diastolique d'au moins 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le passage de la position assise ou couchée à la position debout. La relation entre cette baisse de tension mesurée et les symptômes orthostatiques du patient tels que les vertiges, n'est cependant pas claire. Ces symptômes orthostatiques sont davantage liés au risque de chute et de syncope qu'à la baisse de tension mesurée; ceux-ci constituent dès lors le principal critère d'évaluation dans les études portant sur les médicaments contre l'hypotension.

Un groupe d'investigateurs écossais a récemment regroupé toutes les études contrôlées par placebo concernant la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse de l'hypotension orthostatique [*Age and Ageing* 2012;41:587-94]. Les études étaient très hétérogènes en ce qui concerne les populations étudiées et les critères d'évaluation; une analyse globale des résultats («pooling») n'a donc pas été possible. Les études étaient généralement de petite taille et de faible qualité méthodologique. En ce qui concerne l'effet sur la baisse de tension me-

surée, des bandes compressives au niveau des membres inférieurs paraissent efficaces. Certains médicaments tels que l'indométacine ou la yohimbine (qui ne sont toutefois pas enregistrés dans cette indication) ont également un tel effet. En ce qui concerne l'effet sur les symptômes orthostatiques, on ne disposait pas de preuves suffisantes ni pour le traitement non médicamenteux, ni pour le traitement médicamenteux y compris pour l'étiléfrine (Effortil®) ou la dihydroergotamine (Dihyergot®, Dystonal®), les seuls médicaments enregistrés en Belgique pour la prise en charge de l'hypotension orthostatique. L'utilisation de pindolol, un bêta-bloquant avec une activité sympathomimétique intrinsèque, est déconseillée: son efficacité n'est pas suffisamment étayée et son effet bradycardisant peut aggraver les symptômes [*Eur J Neurol* 2006;13:930-6; *N Engl J Med* 2008;358:615-24]. Les auteurs concluent que, dans l'attente d'études de bonne qualité, le traitement optimal de l'hypotension orthostatique reste incertain. Les directives insistent sur l'importance des mesures non médicamenteuses, comme apprendre au patient à ne pas se lever brutalement mais à s'asseoir d'abord puis à se lever lentement, à dormir avec la tête du lit surélevée, à porter des bas de contention ou des bandes compressives, et à envisager d'arrêter progressivement les médicaments

susceptibles d'être à l'origine des troubles orthostatiques (tels que les antihypertenseurs ou les antiangoreux). En ce qui concerne le traitement médicamenteux de l'hypotension orthostatique, les directives préconisent surtout, bien que cela ne soit pas suffisamment étayé, l'utilisation d'acétate de fludrocortisone, un minéralocorticoïde, en association à

une consommation suffisante de sel et d'eau. Il convient toutefois de tenir compte ici des effets indésirables tels que l'hypokaliémie, l'oedème et l'hypertension en position couchée. La fludrocortisone peut être prescrite sous forme magistrale à la dose de 0,1 à 0,3 mg par jour («gélules à 0,1 mg de fludrocortisone acétate FTM»).

FOLIA SELECT

RHINOSINUSITE AIGUË

Une étude randomisée récente (réalisée aux Etats-Unis, avec l'amoxicilline 1,5 g p.j. pendant 10 jours) confirme une fois encore que les antibiotiques ne sont pas utiles dans la prise en charge de la rhinosinusite aiguë non compliquée [JAMA 2012; 307: 685-92]. Dans cette étude ayant inclus 166 patients adultes atteints d'une rhinosinusite aiguë sans complications (diagnostiquée sur base de critères cliniques), il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe traité par antibiotique et le groupe placebo en ce qui concerne l'amélioration des symptômes au jour 3 et au jour 10. Bien qu'une amélioration plus rapide des symptômes ait été observée chez un plus grand nombre de patients au jour 7 (74% sous antibiotique versus 56% sous placebo), ce bénéfice paraît toutefois trop faible pour avoir un impact clinique significatif. Il n'y a pas eu non plus de différence statistiquement significative en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, en particulier le risque de récurrences à court terme.

L'antibiothérapie ne s'est avérée efficace que dans les formes sévères, non compliquées de rhinosinusite (douleur sévère, fièvre, état général fort altéré) et dans les formes compliquées de rhinosinusite (avec aussi rougeur

et gonflement du visage, ou symptômes visuels, orbitaux, méningés ou cérébraux). Les formes non compliquées de rhinosinusite avec des symptômes tels que douleur sévère, fièvre ou altération de l'état général peuvent être traitées par des antibiotiques en ambulatoire; selon le « Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire » (mise à jour 2012, disponible via www.bapcoc-ambulatorycare.be), publié par la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC), les antibiotiques suivants restent le premier choix.

- Amoxicilline: adulte: 3 g p.j. en 3 prises pendant 5-7 jours; enfant: 75-100 mg/kg par jour en 3 à 4 prises pendant 5-7 jours.
- Céfuroxime axétil: en cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée: adulte: 1,5 g p.j. en 3 prises pendant 5-7 jours; enfant: 30-50 mg/kg par jour en 3 prises pendant 5-7 jours.
- Moxifloxacine: pour éviter l'apparition ultérieure de résistances, utiliser uniquement en cas d'allergie à la pénicilline IgE médiée chez l'adulte: 400 mg p.j. pendant 5-7 jours. Chez l'enfant, une hospitalisation avec traitement intraveineux est préférable dans ce cas, surtout si l'état général est fort altéré.

RÉPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS, ÉDITION 2013

La nouvelle édition du Répertoire Commenté des Médicaments (2013) est disponible. La version imprimée reprend les spécialités commercialisées en Belgique au 1^{er} janvier 2013. Dans la version électronique du Répertoire sur notre site Web (www.cbip.be), les textes introductifs sont adaptés comme dans la version imprimée de 2013, tandis que les spécialités sont mises à jour mensuellement.

– Comme chaque année, les **textes introductifs** des différents chapitres ont été mis à jour, notamment grâce à la collaboration de nombreux experts. Ces textes introductifs visent à positionner les médicaments, avec leurs avantages et inconvénients. Ils donnent un aperçu de l'état des connaissances actuelles en pharmacothérapie, sans en donner tous les détails possibles. En ce qui concerne les informations sur les effets indésirables et les interactions, ou sur l'utilisation en période de grossesse et d'allaitement (voir ci-dessous), il n'est pas facile de sélectionner des informations pertinentes du point de vue clinique, d'autant plus que les sources faisant autorité ne sont pas toujours unanimes.

– Les **médicaments à usage hospitalier** – c.-à-d. des médicaments auxquels aucun prix public n'a été attribué et qui ne sont en principe utilisés qu'en milieu hospitalier – sont depuis longtemps déjà désignés dans le Répertoire par l'abréviation «U.H.», et seul le plus petit conditionnement est mentionné pour ces médicaments. A partir de cette édition du Répertoire, un prix approximatif par conditionnement est mentionné pour les médicaments à usage hospitalier, à savoir le prix ex-usine au 1^{er} janvier 2013 + 6 % de TVA. Il s'agit du prix qui serait payé à la pharmacie hospitalière en l'absence de remboursement. Afin d'attirer l'attention sur le

fait qu'il ne s'agit que d'un prix approximatif, celui-ci est mentionné entre crochets et en italique. Par cette information, le CBIP souhaite informer et sensibiliser le prescripteur et le pharmacien au sujet du coût parfois très élevé de ces médicaments. Les prix des médicaments à usage hospitalier ne sont pour le moment pas mis à jour sur notre site Web.

– A propos des **vaccins** (chapitre 12.1.), les composants allergisants susceptibles de provoquer une réaction anaphylactique ont été réévalués suite à la publication du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) «Prévention et prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants» (Publication n° 8802, sur http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19079388_fr.pdf). Il s'agit des antibiotiques néomycine, polymyxine B et streptomycine, ainsi que de la gélatine, de la levure, du latex et des protéines d'oeuf de poulet. La présence de ces substances est mentionnée dans une note auprès du produit. Dans les Folia d'avril 2013 nous nous sommes penchés avec plus d'attention sur cette publication du Conseil Supérieur de la Santé.

– Concernant les **médicaments à usage ophtalmique** (chapitre 16.), la présence d'agents conservateurs est mentionnée dans une note auprès du produit. Cette information est utile étant donné que certains conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium peuvent provoquer des réactions allergiques.

– Les **antidotes utilisés en cas d'intoxications et les chélateurs** sont rassemblés dans un seul et même chapitre (20.1.).

– Concernant les rubriques «**Grossesse et allaitement**», nous prenons en compte autant que possible les données se rapportant à l'espèce humaine; les problèmes observés chez

les animaux ne sont souvent pas prédictifs de la situation chez l'homme, mais les problèmes majeurs observés chez les animaux sont néanmoins mentionnés. Les critères suivants sont utilisés.

- Les problèmes les plus graves sont indiqués en gras.
- En cas de tératogénicité et/ou d'embryotoxicité avérée, nous signalons que l'utilisation en période de grossesse est contre-indiquée.
- En cas de suspicion d'un effet tératogène et/ou d'une embryotoxicité, ou lorsque des problèmes périnataux peuvent se produire, nous signalons que l'utilisation en période de grossesse est déconseillée; les risques pour la mère et l'enfant doivent être rigoureusement évalués en fonction du bénéfice thérapeutique escompté.
- Si le Répertoire ne mentionne pas de rubrique «Grossesse et allaitement» auprès d'un médicament ou d'une classe thérapeutique, cela signifie que l'on n'a pas trouvé de données inquiétantes dans la littérature ou dans le RCP. Cela ne signifie bien sûr pas pour autant que l'innocuité est établie. [Voir aussi Intro.2. et Intro.6.4.]
- Les **tableaux d'interactions CYP** ont été mis à jour selon une méthodologie standardisée, décrite au point Intro.2. **Un tableau a**

été ajouté reprenant **les substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp)**: tableau Id. La glycoprotéine P exerce une fonction de pompe au niveau de certaines membranes cellulaires et règle ainsi le flux entrant et sortant de substrats, par ex. au niveau du tractus gastro-intestinal, des reins, de la bile et du cerveau. La P-gp diminue l'absorption intestinale des substrats, augmente leur élimination hépatique et rénale, et diminue leur capture dans le cerveau. Les inhibiteurs de la P-gp augmentent la concentration plasmatique des substrats, tandis que les inducteurs de la P-gp la diminuent. Pour de nombreux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp, on observe un recoupement important entre la P-gp et le CYP3A4. Le tableau Id relatif à la P-gp a été élaboré suivant la méthodologie standardisée utilisée pour les interactions CYP (voir Intro.2. et Intro.6.3.).

- L'information au sujet de l'**allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes d'origine médicamenteuse** reprise au point Intro.6.1. a été révisée sur base de l'article paru à ce sujet dans les Folia de novembre 2012. Un tableau reprenant les médicaments avec lesquels un risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu, figure au point Intro.6.1.

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ CONCERNANT L'USAGE DE DENTIFRICES FLUORÉS

Le Conseil Supérieur de la Santé a publié en 2011 l'avis «Fluor(ure) en prévention de la carie dentaire» (sur www.css-hgr.be, terme de recherche «fluorure»; avis n° 8671, décembre 2011). Ces recommandations concernent l'usage quotidien de dentifrice fluoré et reposent en grande partie sur les recommandations de l'*European Academy of Paediatric Dentistry* [*Eur Arch Paediatr Dent* 2009;10:129-

35]. L'objectif est d'obtenir une protection maximale contre les caries tout en limitant au maximum le risque de fluorose (émail tacheté). Le tableau ci-dessous reprend les recommandations actuelles et les différences par rapport aux recommandations antérieures telles que mentionnées dans les Folia de juin 2009.

Recommandations actuelles (2011)	Anciennes recommandations
Dès la percée de la première dent de lait jusqu'à l'âge de 2 ans: brossage 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 500 à 1.000 ppm de fluorure (quantité de dentifrice: taille d'un petit pois)	1 fois par jour
Dès l'âge de 2 ans jusqu'à l'âge de 6 ans: brossage 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1.000 à 1.450 ppm de fluorure (quantité de dentifrice: taille d'un petit pois)	max. 1.000 ppm de fluorure
Dès l'âge de 6 ans et adultes: brossage 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1.450 ppm de fluorure (quantité de dentifrice: 1 à 2 cm)	3 fois par jour

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

VARICELLE ET ZONA: RISQUE DE COMPLICATIONS CUTANÉES GRAVES AVEC LES AINS

La varicelle et le zona sont des affections virales d'évolution généralement bénigne, mais la fièvre (surtout en cas de varicelle) et les éruptions cutanées douloureuses (surtout en cas de zona) peuvent être gênantes. On peut des lors être tenté d'employer un AINS. Il est cependant préférable d'éviter l'emploi d'un AINS chez ces patients car il existe des indices selon lesquels les AINS peuvent augmenter le risque de complications cutanées chez les patients atteints de la varicelle ou du zona, p.ex. impétigo, abcès sous-cutané, cellulite et fasciite nécrosante rare mais grave.

Le Centre belge de pharmacovigilance a récemment été informé du cas d'un enfant de 3 ans atteint de la varicelle et dont l'état s'est aggravé (aggravation des lésions cutanées et fièvre accrue) après un jour de traitement par l'ibuprofène. L'enfant a du être hospitalisé.

Selon un article paru dans *La Revue Prescrire* [2009; 29 :906-7], une étude cas-té-

moins britannique a montré un risque environ 5 fois plus élevé [intervalle de confiance à 95% 2,1 à 11,4] de complications cutanées graves lors d'un traitement par un AINS en cas de varicelle. En cas de zona, le risque était 1,6 fois plus élevé [intervalle de confiance à 95% 1,1 à 2,4]. Par contre, on n'a pas constaté d'augmentation du risque de complications cutanées graves en cas de varicelle ou de zona chez les patients traités par le paracétamol. Bien qu'il ne soit pas possible d'établir un lien causal sur base de ces données observationnelles, il est préférable de ne pas utiliser d'AINS chez les patients atteints de la varicelle ou du zona; chez les enfants, il est aussi préférable de ne pas utiliser d'acide acétylsalicylique en raison du risque possible de syndrome de Reye. Le paracétamol constitue un meilleur choix pour la prise en charge de la fièvre et de la douleur.

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 éviter 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 par le médecin, le dentiste ou le pharmacien à la firme Meda («Epipen Trainer», voir www.medapharma.be) ou à la firme ALK («Jext Simulator», voir 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]

MATÉRIOVIGILANCE

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) est responsable de la collecte et de l'évaluation des effets indésirables des médicaments (pharmacovigilance) mais aussi de la collecte et de l'évaluation des incidents qui surviennent avec des dispositifs médicaux (matéριοvigilance). Quelques exemples de dispositifs médicaux utilisés par les dentistes, dont la législation concernant la matériοvigilance est d'application, sont les matériaux de remplissage (p.ex. amalgame), les implants, l'os synthétique, le ciment à base de silicate tricalcique, mais aussi des ustensiles tels que les fraises pour forage et les pinces. Les ruptures de prothèses mammaires de la firme PIP (voir communiqué de l'AFMPS via www.fagg-afmps.be/fr/news/news_implant_pip_02_2012.jsp) et une métallose suite au placement de prothèses de hanche métal-mé-

tal (voir communiqué de l'AFMPS via www.fagg-afmps.be/fr/news/news_protheses_hanche.jsp), constituent des exemples récents d'incidents avec les dispositifs médicaux. La notification d'incidents permet la détection de problèmes de qualité et la prise des mesures correctrices nécessaires: retrait ou modification du dispositif, modification de la notice d'utilisation. Ceci permet une amélioration continue des dispositifs médicaux mis sur le marché.

Il est demandé aux médecins, pharmaciens, dentistes et au personnel soignant de notifier à l'AFMPS les incidents avec des dispositifs médicaux via le formulaire spécifique disponible sur son site internet, via www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/materiovigilance/comment_notifier/index.jsp

