

Folia

Pharmaco- therapeutica Edition Dentistes



Decembre 2013
Volume 6
Numéro 2

Usage rationnel des antibiotiques
dans les infections aiguës des voies
respiratoires en première ligne: toux
aiguë

> **p. 10**

Abcès dentaire

> **p. 11**

Vasoconstricteurs en cas de
congestion nasale

> **p. 12**

Traitement prolongé de la
thromboembolie veineuse
profonde idiopathique par l'acide
acétylsalicylique

> **p. 14**

Restriction de l'utilisation de codéine
comme analgésique chez l'enfant

> **p. 16**

Renforcement de la
pharmacovigilance en Europe

> **p. 17**

DANS CETTE ÉDITION DENTISTES DES FOLIA

Contrairement à ce que l'on supposait jusqu'à récemment, l'acide acétylsalicylique semble tout de même avoir une place restreinte et bien définie dans le traitement et la prévention des récives de thromboembolie veineuse profonde idiopathique. C'est ce qui ressort de quelques études récentes, comme l'explique le présent numéro des Folia Édition Dentistes. La congestion nasale et la dyspepsie sont généralement des symptômes bénins; si l'on envisage de les traiter de manière médicamenteuse, il convient de bien surveiller l'innocuité du traitement pour garantir un bon rapport bénéfice/risque. Ainsi, certains médicaments ne se justifient absolument pas chez des patients vulnérables. C'est pourquoi le présent numéro des Folia Édition Dentistes se penche sur les effets indésirables de certains médicaments pouvant être envisagés à visée symptomatique, et attire l'attention sur les patients chez qui une prudence particulière s'impose.

Le présent numéro des Folia Édition Dentistes insiste aussi sur l'usage bien trop fréquent d'antibiotiques chez le patient qui tousse. Il faut que le patient et le médecin sachent qu'une toux provoquée par une infection aiguë des voies respiratoires d'origine virale dure souvent plus de 14 jours sans qu'il n'y ait de composante bactérienne justifiant un traitement antibiotique.

Les Folia Edition Dentistes sont rédigés avec l'aide des membres du comité de rédaction Dentistes. Les trois rédacteurs en chef du CBIP souhaitent par la présente remercier les collaborateurs de la rédaction Dentistes pour leurs commentaires au cours de l'année écoulée.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.

c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.

c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)

Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises dans le Répertoire Commenté des Médicaments)

administration@cbip.be (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)

COMITÉ DE RÉDACTION

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, 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. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), 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 Centrum 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 PHARMACOTHERAPEUTICA Édition Dentistes ne peuvent pas être reprises sans l'autorisation du comité de rédaction. Elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

USAGE RATIONNEL DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS AIGUËS DES VOIES RESPIRATOIRES EN PREMIÈRE LIGNE: TOUX AIGUË

La toux aiguë en elle-même n'est pas une indication d'antibiothérapie, sauf lorsqu'elle est le symptôme d'une infection des voies respiratoires basses. Bien que les campagnes de sensibilisation à l'égard du grand public et des prescripteurs organisées par BAPCOC depuis plusieurs années aient entraîné une diminution de l'usage des antibiotiques en pratique ambulatoire, leur utilisation notamment en raison d'une toux aiguë reste élevée, et peut être à l'origine d'effets indésirables et de l'apparition de résistances. Les auteurs d'un article paru récemment estiment que cet usage excessif d'antibiotiques en cas de toux aiguë pourrait s'expliquer entre autres par la divergence qui existe entre d'une part les attentes du patient qui espère être guéri en quelques jours, et d'autre part l'évolution naturelle de la toux qui, selon les données de la littérature, persiste en moyenne 18 jours en l'absence de traitement. Il est donc important d'expliquer au patient qu'une toux persistant 2 à 3 semaines n'est pas inquiétante et qu'une antibiothérapie n'est à envisager qu'en présence d'une aggravation de l'état général ou de symptômes d'alarme tels qu'une fièvre élevée ou l'apparition d'une dyspnée¹.

La toux persistant après une infection aiguë des voies respiratoires supérieures est généralement due à un écoulement nasal

postérieur ou à une hyperréactivité bronchique. En ce qui concerne le traitement symptomatique de l'écoulement nasal postérieur, nous renvoyons à l'article sur le bon usage des vasoconstricteurs dans ce même numéro des Folia Edition Dentistes ainsi qu'à celui sur les médicaments contre la toux et le rhume dans les Folia classiques (édition mensuelle) de mars 2013 sur www.cbip.be. En ce qui concerne l'utilisation de corticostéroïdes inhalés en cas de toux due à une hyperréactivité bronchique, les études sont hétérogènes et leurs résultats divergents². Lorsque la toux persiste (> 3 semaines) après une infection aiguë des voies respiratoires supérieures chez l'adulte ou l'adolescent, il convient également d'envisager la possibilité d'une coqueluche, une infection à *Bordetella pertussis* en recrudescence ces dernières années [voir Folia classiques (édition mensuelle) de février 2013 sur www.cbip.be]. Selon BAPCOC, l'administration d'antibiotiques modifie peu l'évolution de la coqueluche mais peut être utile pour prévenir la transmission de l'infection. L'azithromycine (adulte: 500 mg par jour en 1 prise pendant 3 jours; enfant: 10 mg/kg par jour en 1 prise pendant 3 jours) est dans ce cas-ci le traitement de premier choix. Une toux persistant plus de 3 semaines chez un adulte de plus de 40 ans doit aussi évoquer la possibilité d'une affection néoplasique.

1 *Ann Fam Med* 2013;11:5-13 (doi :10.0370/afm.1430)

2 *Cochrane database Syst Rev.* 2013 ;3 : CD009305 (doi :10.1002/14651858.CD009305.pub2)

ABCÈS DENTAIRE

Cet article reprend les recommandations à propos du traitement antibiotique de l'abcès dentaire, telles que publiées dans le « Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire » (également appelé « Guide antibiotique »), qui est édité par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (*Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* ou BAPCOC). Le texte intégral du Guide antibiotique peut être consulté sur www.bapcoc-ambulatorycare.be

Le guide comporte des recommandations concernant le traitement d'un nombre d'infections, basées sur la littérature scientifique et validées par des experts locaux pour l'application en Belgique. Le foyer d'infection, les germes pathogènes en cause possibles et l'anamnèse médicamenteuse sont déterminants pour faire le choix d'une classe d'antibiotiques. Les critères suivants sont utilisés pour faire un choix entre différentes molécules ayant une efficacité comparable:

- a. spectre d'activité (le plus étroit possible);
- b. effets indésirables;
- c. résistance locale connue;
- d. observance de traitement probable;
- e. coût.

Dans ce cadre, la préférence est de temps en temps accordée à une molécule plutôt qu'à une classe d'antibiotiques. Les recommandations à propos de l'abcès dentaire sont reprises ici avec l'autorisation de BAPCOC.

Indications et remarques

Le traitement de l'abcès dentaire a fait l'objet de très peu d'études de bonne qualité. Les recommandations mentionnées ci-dessous sont toutes du niveau GRADE 2C, c.-à-d. qu'il s'agit de recommandations faibles, basées principalement sur des études observationnelles ou des études de cas, complétées par l'opinion d'experts dans le domaine.

Le traitement de l'abcès dentaire consiste d'abord à donner les soins dentaires nécessaires. Des antibiotiques ne sont indiqués qu'en cas d'abcès dento-osseux (GRADE 2C).

Choix de l'antibiotique

- *En première intention* (GRADE 2C): amoxicilline 1 – 2 g par jour en 3 ou 4 prises pendant 3 à 5 jours.
- *Alternative en cas d'allergie IgE-médiée à la pénicilline* (GRADE 2C):
 - clarithromycine: 500 – 1.000 mg par jour en 2 prises pendant 5 à 7 jours;
 - azithromycine: 500 mg par jour en 1 prise pendant 3 jours;
 - roxithromycine: 300 mg par jour en 2 prises pendant 7 jours;
 - métronidazole: 1,5 g par jour en 3 prises pendant 7 jours.
- *Alternative en cas d'extension locale importante* (GRADE 2C): clindamycine 1,8 g par jour en 3 prises pendant 3 à 5 jours.

VASOCONSTRICTEURS EN CAS DE CONGESTION NASALE

Pour le traitement symptomatique de la congestion nasale, on administre parfois des vasoconstricteurs par voie orale ou nasale. Leur utilisation doit se faire avec prudence, surtout en ce qui concerne les vasoconstricteurs par voie orale, en raison des effets indésirables cardiaques et/ou neurologiques potentiellement graves. En cas d'administration par voie nasale, des problèmes tels qu'une rhinite médicamenteuse ou un surdosage peuvent survenir, surtout en cas d'utilisation chronique. De plus, la prudence s'impose de manière générale chez les enfants, les personnes âgées, les personnes souffrant de problèmes cardio-vasculaires et en période de grossesse. Les associations médicamenteuses ont un rapport bénéfice/risque défavorable, sauf chez certains patients atteints de rhinite allergique.

Les vasoconstricteurs sont sympathomimétiques. Des effets indésirables cardio-vasculaires tels que hypertension et tachycardie, éventuellement associés à une angine de poitrine, un accident vasculaire cérébral et une ischémie myocardique, peuvent survenir, surtout en cas de surdosage. Des effets indésirables neurologiques graves tels qu'agitation, convulsions, hallucinations et anxiété sont également décrits. En 2011, 15 cas d'effets indésirables graves ont été rapportés en France suite à l'usage de vasoconstricteurs par voie orale ou nasale. Dans un quart de ces cas, il était question d'un usage prolongé, d'un surdosage ou du non-respect des contre-indications. En Belgique, certains vasoconstricteurs (à usage oral ou nasal) sont en vente libre; d'autres préparations peuvent être obtenues sur demande écrite du patient, à l'exception de l'association tramazoline + dexaméthasone (Dexa Rhinospray®), qui ne peut être obtenue que sur prescription.

Vasoconstricteurs à usage oral

Les vasoconstricteurs à usage oral (pseudoéphédrine, phényléphrine) ont un rapport bénéfice/risque moins favorable que les vasoconstricteurs par voie nasale. Par ailleurs, même à doses thérapeutiques, des

effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques parfois sévères peuvent apparaître. Un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible a été décrit dans de rares cas suite à l'usage de pseudoéphédrine [voir Folia classiques (édition mensuelle) de janvier 2013 sur www.cbip.be]. La plus grande prudence s'impose avec ces préparations, surtout chez les personnes âgées; chez les enfants de moins de 12 ans, elles sont contre-indiquées. Elles sont également contre-indiquées en cas de troubles du rythme cardiaque, d'hypertension sévère, de cardiopathies ischémiques et d'antécédents de maladies vasculaires cérébrales. La pseudoéphédrine est contre-indiquée durant le premier trimestre de la grossesse en raison d'une suspicion de tératogénicité; la pseudoéphédrine et la phényléphrine exercent une activité alpha-adrénergique et sont déconseillées durant toute la grossesse en raison du risque de réduction du débit sanguin utéro-placentaire, de tachycardie et d'irritabilité chez le fœtus. Les associations contenant des antihistaminiques H₁ ne se justifient que dans la congestion nasale d'origine allergique [voir Fiche de transparence « Rhume des foins »] et il convient de tenir compte des effets anticholinergiques et sédatifs liés aux antihistaminiques H₁ (ceci en particulier avec la

diphénylpyraline, la chlorphénamine). L'association de pseudoéphédrine et de paracétamol n'est pas rationnelle.

Vasoconstricteurs à usage nasal

Les vasoconstricteurs à usage nasal (éphédrine, phényléphrine, naphazoline, oxymétazoline, tramazoline, xylométazoline) peuvent aussi être associés à un risque d'effets indésirables systémiques, surtout chez les enfants. Ces préparations ne peuvent pas être utilisées fréquemment et surtout pas de manière prolongée (maximum 5 jours) en raison d'un rebond de la congestion nasale à l'arrêt du traitement et du risque de rhinite médicamenteuse. Les symptômes de rhinite médicamenteuse ne sont plus contrôlés à doses normales de sorte qu'il existe un risque de surdosage à long terme. L'éphédrine, la phényléphrine, la naphazoline et la tramazoline à usage nasal sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 7 ans en raison de leur marge thérapeutique-toxique étroite [voir Folia classiques (édition mensuelle) de mars 2013 sur www.cbip.be]. Chez les bébés et les enfants de moins de 7 ans, lorsqu'un vasoconstricteur s'avère réellement nécessaire, il est recommandé d'utiliser des formes nasales de xylométazoline et d'oxymétazoline, destinées aux bébés ou à l'usage pédiatrique, étant donné qu'avec ces principes actifs, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté jusqu'à présent. Chez les patients dans cette catégorie d'âge, il convient de bien respecter la posologie maximale. En ce qui concerne l'usage de vasoconstricteurs à usage nasal en période de grossesse, il n'existe pas de consensus. Les expérimentations animales ne suggèrent pas d'effets tératogènes ni d'autres effets nocifs, mais on ne dispose pas de suffisamment de don-

nées chez l'homme pour pouvoir garantir leur innocuité durant le premier trimestre. Bien que l'incidence des effets indésirables systémiques soit probablement faible avec les préparations nasales, il est recommandé d'utiliser les vasoconstricteurs à usage nasal avec prudence en période de grossesse lorsque le fonctionnement utéro-placentaire est déjà menacé. Si le fonctionnement utéro-placentaire est normal, l'usage occasionnel de vasoconstricteurs par voie nasale est considéré comme inoffensif. Les associations d'un vasoconstricteur à usage nasal à des antibiotiques à usage local ou à des corticostéroïdes sont déconseillées. Avec l'association à usage nasal de xylométazoline + bromure d'ipratropium (Otrivine Duo®), il convient d'être attentif aux effets indésirables anticholinergiques. En effet, cette association a fait l'objet ces 3 dernières années de 7 cas d'effets indésirables graves (principalement rétention urinaire, troubles visuels, tachycardie et douleurs abdominales) rapportés au Centre Belge de Pharmacovigilance. Cette préparation est contre-indiquée chez les patients de moins de 18 ans et chez les patients qui présentent une contre-indication aux anticholinergiques; la prudence s'impose particulièrement chez les personnes âgées [voir Intro 6.2.3. dans le Répertoire].

Recommandations

Vu le risque d'effets indésirables, les conseils suivants peuvent être donnés aux patients souffrant de congestion nasale. Il est recommandé en première intention de se rincer le nez avec une solution saline, de boire suffisamment d'eau, d'élever la tête du lit, d'éviter les fumées irritantes, et de renouveler et humidifier suffisamment l'air dans la maison. Si l'on envisage quand

même d'utiliser un vasoconstricteur, il est important d'en respecter les contre-indications. Les formes nasales sont à préférer aux formes orales. Chez les enfants, il convient d'utiliser des sprays à usage nasal adaptés et faiblement dosés (usage pédiatrique) contenant de la xylométazoline ou de l'oxymétazoline. On s'efforcera en outre d'en limiter l'usage, aussi bien en termes de durée (maximum 5 jours) que de fréquence (par ex. seulement avant le coucher), et l'on veillera à ne pas dépasser la posologie maximale. Il convient de privilégier les sprays doseurs, libérant une quantité déterminée,

aux gouttes nasales non dosées. Lorsqu'un traitement prolongé s'avère néanmoins nécessaire, par ex. en cas de rhinite allergique saisonnière, il peut être préférable d'instaurer au plus vite un traitement par des corticostéroïdes à usage nasal, par ex. une semaine avant la période critique [voir la Fiche de transparence « Rhume des foins »].

Note

Les noms de spécialité et la liste des références peuvent être consultés sur www.cbip.be (article dans les Folia classiques, édition mensuelle d'octobre 2013).

TRAITEMENT PROLONGÉ DE LA THROMBOEMBOLIE VEINEUSE PROFONDE IDIOPATHIQUE PAR L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Chez les patients ayant présenté une thromboembolie veineuse profonde idiopathique, c.-à-d. sans facteurs de risque connus, le risque de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant est élevé. Les résultats de deux études récentes, menées chez des patients ayant présenté un premier épisode thromboembolique veineux idiopathique, montrent qu'une faible dose d'acide acétylsalicylique (100 mg par jour) à l'arrêt du traitement anticoagulant classique (héparine, antagoniste de la vitamine K) diminue le risque de récurrence de thromboembolie veineuse profonde ainsi que le risque d'accidents cardio-vasculaires majeurs, et ce sans augmenter le risque d'hémorragie.

Le traitement de la thromboembolie veineuse profonde (TEVP) idiopathique, c.-à-d. sans facteurs de risque connus, consiste généralement en l'administration d'une héparine de faible poids moléculaire pendant 10 jours, suivie d'une anticoagulation orale (généralement par un antagoniste de la vitamine K, en visant un INR entre 2 et 3). Étant donné d'une part le risque élevé de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant et d'autre part le risque d'hémorragie en cas de poursuite du

traitement anticoagulant, il est difficile de déterminer la durée optimale du traitement après un épisode de TEVP idiopathique. L'American College of Chest Physicians (ACCP) recommande un traitement anticoagulant pendant au moins 3 mois. Le fait de prolonger le traitement anticoagulant de 3 à 6 mois ne diminue pas le risque de récurrence à l'arrêt des 6 mois de traitement mais augmente le risque d'hémorragie pendant les 3 mois supplémentaires de traitement anticoagulant. Chez les patients qui ont un

risque de récurrence particulièrement élevé, il peut toutefois être indiqué de prolonger le traitement anticoagulant à vie. Il n'est cependant pas toujours facile de déterminer quels sont les patients chez qui un traitement anticoagulant à vie est indiqué.¹

Jusqu'à présent, il était admis que l'acide acétylsalicylique n'avait pas de place dans le traitement des affections thromboemboliques veineuses.

Deux études randomisées contrôlées par placebo parues récemment ont évalué l'effet d'un traitement par l'acide acétylsalicylique (100 mg par jour) instauré après un traitement anticoagulant par héparine et warfarine chez des patients ayant présenté un premier épisode de TEVP idiopathique.

- Dans l'étude WARFASA (402 patients; suivi de 2 ans après un traitement anticoagulant initial de 6 à 18 mois), une diminution statistiquement significative d'environ 50% du taux de récurrences de TEVP a été observée dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique par rapport au placebo (6,6% versus 11,2%), ce qui correspond à une TEVP évitée pour environ 22 patients traités par l'acide acétylsalicylique pendant 2 ans. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les hémorragies majeures.²

- Dans l'étude ASPIRE (822 patients; suivi de 3 ans après un traitement anticoagulant initial de 6 semaines à 24 mois), l'acide acétylsalicylique a entraîné une diminution du taux de récurrences de TEVP

(critère d'évaluation primaire): 4,8% dans le groupe traité et 6,5% dans le groupe placebo, mais la signification statistique n'a pu être atteinte, probablement en raison du nombre insuffisant de patients inclus suite à l'interruption prématurée de l'étude après la publication de l'étude WARFASA. Par contre, les résultats indiquent une diminution statistiquement significative d'environ 33% (5,2% versus 8%) du taux d'événements cardio-vasculaires majeurs (critère d'évaluation secondaire combinant le taux global de TEVP, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et la mortalité cardio-vasculaire). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les hémorragies majeures.³

Les auteurs d'un éditorial se rapportant à ces deux études estiment que l'administration d'une faible dose d'acide acétylsalicylique peut être bénéfique pour la prévention des récurrences de TEVP et des accidents cardio-vasculaires artériels chez des patients ayant présenté un premier épisode de TEVP idiopathique et chez qui la poursuite du traitement anticoagulant (avec le risque d'hémorragie que cela comporte) ne paraît pas justifiée. Le traitement par l'acide acétylsalicylique ne remplace toutefois pas le traitement anticoagulant classique initial, et ne peut donc être envisagé qu'après un traitement par l'héparine puis par des antagonistes de la vitamine K pendant au moins 3 mois.⁴

1 *Brit Med J* 2011;342:d3036 (doi:10.1136/bmj.d3036) avec un éditorial *Brit Med J* 2011;342:d2758 (doi:10.1136/bmj.d2758)

2 *N Engl J Med* 2012;366:1959-67 (doi:10.1056/NEJMoa1114238)

3 *N Engl J Med* 2012;367:1979-87 (doi:10.1056/NEJMoa1210384)

4 *N Engl J Med* 2012;367:2039-41 (doi:10.1056/NEJMe1211480)

RESTRICTION DE L'UTILISATION DE CODÉINE COMME ANALGÉSIQUE CHEZ L'ENFANT

L'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) a récemment réévalué la balance bénéfique/risque de la codéine en tant qu'analgésique chez l'enfant¹. Ceci fait suite (1) à la description dans la littérature de six cas de jeunes enfants ayant présenté une intoxication à la codéine (entre autres dépression respiratoire, dont 3 d'évolution fatale) suite à la prise de codéine à dose thérapeutique pour traiter la douleur consécutive à une amygdaléctomie et/ou une adénoïdectomie en raison d'apnées du sommeil, et (2) aux mesures prises en 2012 par la *Food and Drug Administration* américaine, pour limiter ce risque². L'EMA donne les recommandations suivantes en ce qui concerne l'utilisation de codéine comme analgésique chez l'enfant.

- La codéine ne peut être utilisée comme analgésique chez l'enfant qu'à partir de l'âge de 12 ans, en particulier pour la douleur aiguë modérée lorsque d'autres analgésiques (p.ex. le paracétamol, l'ibuprofène) ne sont pas suffisamment efficaces. L'EMA recommande la posologie suivante: 30 à 60 mg (0,5 à 1 mg/kg) de phosphate de codéine toutes les 6 heures (max. 240 mg p.j.) pendant maximum 3 jours. En Belgique, la codéine utilisée pour le traitement de la douleur n'existe que sous forme de préparation combinée (codéine + paracétamol; codéine + paracétamol + caféine); les RCP de ces préparations prévoient une utilisation à partir de l'âge de 15 ans. Le phosphate de codéine peut aussi être prescrit en préparation magistrale.

- La codéine est déconseillée chez les enfants présentant une affection pouvant compromettre la respiration (p.ex. affections neuromusculaires, affections cardiaques ou respiratoires graves, infections des voies respiratoires). La codéine est formellement contre-indiquée jusqu'à l'âge de 18 ans pour traiter la douleur consécutive à une amygdaléctomie et/ou une adénoïdectomie en raison d'apnées du sommeil.

De plus, la codéine est contre-indiquée chez tous les patients (y compris les adultes) dont on sait qu'ils sont des métaboliseurs ultra-rapides pour le CYP2D6 et chez toutes les femmes qui allaitent. L'EMA ne se prononce pas davantage quant à l'utilisation de codéine chez l'adulte. Les RCP des préparations analgésiques contenant de la codéine seront adaptés dans ce sens.

Contexte

- La codéine est une prodrogue qui est métabolisée au niveau du CYP2D6 en morphine, responsable en grande partie de l'effet analgésique. Un polymorphisme génétique est décrit pour le CYP2D6, ce qui signifie qu'il existe au sein de la population plusieurs variantes du gène codant pour le CYP2D6: on distingue les métaboliseurs lents (gène absent ou défectueux), les métaboliseurs rapides ou *extensive metabolizers* (la variante la plus fréquente du gène), les métaboliseurs ultrarapides (avec plusieurs copies du gène) et les métaboliseurs intermédiaires (entre les méta-

1 www.ema.europa.eu, cliquer sur « Document search », terme de recherche « codeine » (documents du 28/06/2013 et du 02/08/2013)

2 *N Engl J Med* 2013; 368:2156-7 (doi: 10/1056/NEJMp1302454)

boliseurs lents et les métaboliseurs rapides) [voir aussi Folia classiques (édition mensuelle) d'août 2003 sur www.cbip.be]. Chez les métaboliseurs ultrarapides, la codéine est métabolisée en plus grande quantité et plus rapidement en morphine, avec un risque accru d'effets indésirables tels qu'une dépression respiratoire. La plupart des enfants ayant présenté une intoxication à la codéine suite à la prise de codéine à dose thérapeutique et dont le génotype était connu, étaient des métaboliseurs rapides ou ultrarapides. Dans la plupart des cas, le génotype pour le CYP2D6 n'était cependant pas connu, et en pratique il est impossible de le déterminer systématiquement. La prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans les différentes populations est estimée comme suit: Africains/Éthiopiens: 29%, Africains-Américains: 3,4 à 6,5%, Asiatiques: 1,2 à 2%, Blancs: 3,6 à 6,5%, Grecs: 6%, Hongrois: 1,9%, Européens du Nord: 1 à 2%.

- Le jeune âge ainsi que les affections compromettant la respiration, en particulier les

apnées du sommeil, semblent un facteur de risque important de survenue de problèmes respiratoires graves en cas de prise de codéine.

- Plus de 40 cas de dépression respiratoire ont été décrits chez des bébés nourris au sein, dont la mère était traitée par la codéine. Le cas d'un enfant décédé a été décrit dans la littérature; la mère était un métaboliseur ultrarapide [ce cas a été décrit dans les Folia classiques (édition mensuelle) de décembre 2006 sur www.cbip.be].

Note

Ces mesures de sécurité prises au niveau européen viennent s'ajouter à la décision antérieure de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps) de mettre sur prescription toutes les spécialités contenant de la codéine, et ce dans le cadre de la réévaluation par l'afmps des médicaments contre la toux et le refroidissement [voir Folia classiques (édition mensuelle) de mars 2013 sur www.cbip.be].

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

RENFORCEMENT DE LA PHARMACOVIGILANCE EN EUROPE

Une nouvelle législation européenne renforçant le système actuel de pharmacovigilance est entrée en vigueur en 2012. Pour plus de détails, nous renvoyons au site Web de l'Agence européenne des médicaments (EMA)¹ et au site Web de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps)².

- La **définition des « effets indésirables »** est élargie aux problèmes survenant en dehors des conditions normales d'emploi

du médicament: entre autres surdosage, utilisation en dehors des indications mentionnées dans le RCP (off-label use), erreurs médicamenteuses [à propos des erreurs médicamenteuses, voir aussi Folia classiques (édition mensuelle) de décembre 2007 et septembre 2010 sur www.cbip.be]. L'objectif est de disposer d'une meilleure connaissance du profil de sécurité du médicament en rassemblant aussi les effets

1 www.ema.europa.eu, cliquer sur "Regulatory", "Human medicines", "Pharmacovigilance"

2 www.afmps.be, entre autres le communiqué du 11/09/12)

indésirables qui sont survenus dans ces circonstances.

- La **notification d'effets indésirables** à l'afmps n'était jusqu'à présent organisée que pour les médecins, pharmaciens et dentistes. Elle est désormais aussi possible pour les **infirmiers(ères)/sages-femmes** et pour les **patients**. Pour les médecins, pharmaciens, dentistes et infirmiers(ères)/sages-femmes, la notification peut se faire au moyen de la fiche jaune imprimée ou, de préférence, en ligne sur www.fichejaune.be. Pour les patients, il existe un formulaire spécifique accessible sur www.afmps.be (cliquer successivement sur « Information pour le public », et « Notification d'effets/réactions indésirables et/ou d'incidents ») ou sur demande à l'afmps. D'après l'expérience acquise dans les pays qui la pratiquent déjà, la notification par les patients apparaît comme un complément utile, notamment pour les médicaments de délivrance libre et pour obtenir des informations sur l'impact des médicaments sur la qualité de vie du patient.
- **Une liste de médicaments qui font l'objet d'une «surveillance supplémentaire»** a été rédigée par l'EMA³. Il s'agit des médicaments suivants.
 - Les médicaments contenant un nouveau principe actif et les médicaments biologiques (p.ex. vaccins, dérivés du sang) approuvés dans l'Union européenne après le 1er janvier 2011.
 - Les médicaments approuvés sous certaines conditions (p.ex. études supplémentaires exigées) ou dans des circonstances exceptionnelles (p.ex. approbation malgré un nombre limité de données).

- Les médicaments pour lesquels des études de sécurité supplémentaires sont exigées auprès du fabricant.

Un médicament reste sur la liste pendant minimum 5 ans. La liste est mise à jour mensuellement. Les médicaments concernés pourront en principe être identifiés dès le 1er septembre 2013 grâce à une phrase standard et le symbole ▼ dans le RCP et la notice pour le public. Ce système européen remplace le système belge avec le symbole ▼ qui était d'application depuis 2007 pour les médicaments à base d'un nouveau principe actif et les médicaments biologiques. La liste des médicaments avec le symbole ▼ sera, comme maintenant, publiée mensuellement sur le site Web de l'afmps et dans la rubrique « Bon à savoir » sur le site Web du CBIP, et le symbole ▼ figurera toujours en regard des médicaments concernés dans le Répertoire. Le but du symbole ▼ reste le même: attirer l'attention sur les médicaments pour lesquels l'expérience est encore limitée ou pour lesquels il existe des doutes quant à leur innocuité, et encourager la notification d'effets indésirables, afin de garantir un usage plus sûr de ces médicaments.

- L'EMA met à disposition du public la **banque de données européenne des effets indésirables** « Eudravigilance ». Ces données peuvent être consultées sur www.adrreports.eu. Il s'agit des données concernant les suspicions d'effets indésirables rapportées spontanément. Pour plus de détails, voir le communiqué dans la rubrique « Bon à savoir » du 12/06/12 (sur www.cbip.be).

³ voir www.ema.europa.eu, cliquer successivement sur « Special topics », « Safety monitoring of medicine » et « Medicines under additional monitoring »

