

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Octobre 2013
Volume 40
Numéro 9

Vasoconstricteurs en cas de
congestion nasale

> **p. 74**

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

> **p. 76**

L'Agence européenne des
médicaments restreint l'usage du
métoclopramide

> **p. 78**

En bref: DIU à base de
lévonorgestrel en cas de ménorragie
idiopathique

> **p. 79**

Informations récentes
août-septembre 2013:
brentuximab védotine,
crizotinib, bleu de méthylène,
ulipristal, tétrazépam, vaccin
polysaccharidique contre les
méningocoques des sérogroupes
A, C, W et Y, melpérone, pegaptanib

> **p. 80**

Pharmacovigilance: restriction de
l'utilisation de codéine comme
analgésique chez l'enfant

> **p. 81**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

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 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.

Comme chaque année, l'usage des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires est discuté dans les Folia d'octobre. Le présent numéro insiste 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. Le présent numéro des Folia attire l'attention sur certains points qui méritent une attention particulière dans le suivi du patient qui tousse.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP
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)

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, D. Leyh (Agence
Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paepe (Univer-
sité 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.

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 de janvier 2013].

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 H_1 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 H_1 (ceci en particulier avec la diphenylpyriline, 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 de mars 2013]. 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 données 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 trai-

tement 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

USAGE RATIONNEL DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS AIGUES DES VOIES RESPIRATOIRES EN PREMIERE LIGNE

Comme chaque année dans le numéro des Folia d'octobre, nous attirons l'attention sur l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires, et ceci à la lumière de publications récentes. Le présent article se penche sur la place des antibiotiques dans la prise en charge de la toux aiguë, et sur la toxicité cardio-vasculaire des macrolides. Une bonne source d'information sur la place des antibiotiques dans les affections rencontrées en pratique ambulatoire est le « Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire », édité par la Commission belge de Coordination de la Politique Antibiotique (*Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* ou BAPCOC), dont la troisième édition est disponible sur www.bapcoc-ambulatorycare.be

Toux aiguë

Comme déjà mentionné antérieurement, 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 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 ainsi qu'à celui sur les médicaments contre la toux

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

et le rhume dans les Folia de mars 2013. 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 de février 2013]. 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.

Incertitude en ce qui concerne le risque cardio-vasculaire des macrolides

Les macrolides sont rarement des médicaments de premier choix dans le traitement empirique des infections des voies respiratoires. Selon les recommandations de BAPCOC, l'utilisation de macrolides ne se justifie que lorsqu'une antibiothérapie s'avère nécessaire dans certaines infections des voies respiratoires chez des patients présentant une allergie IgE-médiée à la pénicilline, en cas de suspicion d'une pneumonie atypique, et dans certaines indications spécifiques telles que la coqueluche, l'éradication d'*Helicobacter pylori* ou les infections urogénitales à *Chlamydia trachomatis*.

Un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointe et de mort subite, a été décrit avec plusieurs macrolides, principalement l'érythromycine (surtout en cas d'administration intraveineuse trop rapide) et la clarithromycine. En ce qui concerne les facteurs de risque et les précautions à prendre pour diminuer ce risque, nous renvoyons à l'article des Folia de novembre 2012 et à l'Intro. 6.2.2. dans le Répertoire Commenté des Médicaments. Il a été suggéré sur base de plusieurs études observationnelles que la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires pouvaient être accrues chez des patients traités par la clarithromycine ou l'azithromycine par rapport à des patients n'ayant pas pris d'antibiotiques ou ayant pris de l'amoxicilline^{3,4} [voir aussi communiqué du 24/05/12 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]. Dans une autre étude de cohorte parue récemment, l'utilisation d'azithromycine dans une population générale de patients âgés de moins de 64 ans n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire⁵. Ces résultats divergents s'expliquent probablement par l'hétérogénéité des études, notamment en ce qui concerne les caractéristiques (entre autres le risque cardio-vasculaire) des populations étudiées. De telles données observationnelles ne permettent pas de tirer des conclusions quant à la possibilité d'une augmentation du risque cardio-vasculaire avec les macrolides. Dans l'attente de données complémentaires, il est recommandé de s'en tenir aux indications bien définies des macrolides, et d'utiliser les macrolides avec prudence chez les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires.

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

3 *N Engl J Med* 2012; 366:1881-90 (doi : 10.1056/NEJMoa1003833)

4 *Brit Med J* 2013;346:f1235 (doi:10.1136/bmj.f1235)

5 *N Engl J Med* 2013;368:1704-12 (doi: 10.1056/NEJMoa1300799)

L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS RESTREINT L'USAGE DU MÉTOCLOPRAMIDE

[Déjà paru dans la rubrique “Bon à savoir” sur notre site Web le 06/08/13]

L'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) a commencé en décembre 2011 une évaluation des médicaments contenant du métoclopramide (Primperan® et autres noms de spécialité). L'EMA a publié les résultats de son analyse le 26 juillet 2013¹.

D'une part, le métoclopramide est associé à un risque d'effets indésirables neurologiques graves (symptômes extrapyramidaux aigus, en particulier chez les enfants et les personnes âgées; dyskinésies tardives en cas d'usage prolongé, en particulier chez les personnes âgées) et d'effets indésirables cardiaques graves (en particulier en cas d'administration intraveineuse, entre autres bradycardie sévère). D'autre part, l'efficacité du métoclopramide n'est pas suffisamment étayée dans les indications nécessitant un traitement prolongé (entre autres gastroparésie, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien). C'est pourquoi l'EMA émet les recommandations suivantes.

- La durée du traitement au métoclopramide doit être limitée à 5 jours maximum (auparavant 3 mois); le métoclopramide ne peut pas être utilisé pour les pathologies chroniques telles que la gastroparésie, la dyspepsie ou le reflux gastro-œsophagien.
- Chez les adultes, le métoclopramide reste indiqué pour le traitement des nausées et des vomissements (même dans le cadre

d'une crise de migraine par exemple), et pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires ou consécutifs à une radiothérapie ou une chimiothérapie.

- Le métoclopramide est contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an (ce qui était déjà le cas en Belgique). Chez les enfants plus âgés, le métoclopramide doit être réservé uniquement en seconde intention pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires et pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie.
- La dose maximale chez les adultes est de 10 mg 3 fois par jour; chez les enfants, la dose de 0,1-0,15 mg/kg de poids corporel 3 fois par jour ne doit pas être dépassée.
- La prudence est de mise, en particulier en cas d'administration intraveineuse, chez les personnes présentant un risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires, telles les personnes âgées ou les personnes souffrant de bradycardie.

Cet avis doit encore être ratifié par la Commission européenne; ensuite, il sera contraignant dans tous les Etats membres de l'Union européenne.

Commentaire de la rédaction

- C'est une bonne chose que le rapport bénéfice/risque d'un médicament pour des symptômes anodins tels que la dyspepsie soit évalué de manière critique.

1 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- Les restrictions imposées par l'EMA posent toutefois quelques problèmes au prescripteur. Ainsi, il n'est pas clair pour le moment quelle doit être la prise en charge de la gastroparésie, une pathologie chronique sévère pour laquelle le métoclopramide était plus ou moins le seul médicament disponible (même si peu

étayé). Par ailleurs, en cas de vomissements sévères liés à la grossesse et nécessitant un traitement médicamenteux, le métoclopramide est considéré comme un médicament de premier choix [voir Folia de mars 2012]; l'EMA ne s'est pas prononcée sur l'usage du métoclopramide en cas de vomissements liés à la grossesse.

En bref

- Le **dispositif intra-utérin (DIU) à base de lévonorgestrel** (Mirena®) est généralement proposé comme traitement de premier choix dans la **ménorragie idiopathique** en l'absence de désir de grossesse [voir Folia de mai 2011]. Jusqu'à présent, on ne disposait cependant que de données limitées provenant d'études de petite taille et de courte durée ayant montré un effet bénéfique sur le flux menstruel. L'abondance du flux menstruel n'est cependant pas toujours en corrélation avec la gêne ressentie par la patiente et l'impact sur la qualité de vie. Une large étude randomisée contrôlée d'une durée de 2 ans, parue récemment, a comparé le DIU à base de lévonorgestrel et d'autres traitements médicamenteux classiquement utilisés (acide tranexamique, AINS, association estroprogestative ou progestatif seul par voie orale) chez 571 femmes présentant des ménorragies (non liées à une anomalie de la cavité utérine). Le critère d'évaluation primaire était le score

MMAS (*Menorrhagia Multi-Attribute Scale*) rapporté par la patiente sur une échelle de 0 à 100, ce qui permet d'évaluer l'impact de la ménorragie sur la qualité de vie. Les résultats indiquent une plus grande efficacité du DIU à base de lévonorgestrel par rapport aux autres traitements en termes de qualité de vie (32,7 versus 21,4/100 points). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne le risque d'effets indésirables graves ou la nécessité d'une intervention chirurgicale. Ces nouvelles données renforcent donc la place du DIU à base de lévonorgestrel comme traitement de premier choix dans la ménorragie idiopathique. [*New Engl J Med* 2013;368:128-37 (doi:10.1056/NEJMoa1204724) avec un éditorial dans *New Engl J Med* 2013; 368:184 (doi: 10.1056/NEJMe1214191), et un commentaire dans *BMJ* 2013;346:f100 (doi :10.1136/bmj.f100)].

▼ : médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Le **brentuximab védotine (Adcetris®▼)**; chapitre 13.6.) est un antitumoral à base d'un anticorps monoclonal reconnaissant l'antigène CD30 à la surface des lymphocytes et conjugué à un inhibiteur des microtubules; il est utilisé dans le traitement de certains lymphomes. Ses principaux effets indésirables consistent en une leucoencéphalopathie, une neuropathie périphérique, un syndrome de Stevens Johnson et des troubles hématologiques.

- Le **crizotinib (Xalkori®▼)**; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de protéines kinases proposé dans le traitement de certains cas avancés de cancer du poumon non à petites cellules. Ses principaux effets indésirables consistent en un allongement de l'intervalle QT, une hépatotoxicité, une pneumonie interstitielle, des troubles visuels et une neuropathie.

- Le **bleu de méthylène (Chlorure de méthylthioninium Proveblue®▼)**; chapitre 20.1.1.8.) est un antidote proposé pour le traitement symptomatique aigu de la méthémoglobulinémie, un trouble hématologique rare pouvant survenir suite à un surdosage de certains médicaments (p.ex. la phénazopyridine, des antibiotiques de la famille des sulfamidés, certains anesthésiques locaux telle la prilocaïne) ou à une intoxication par des produits chimiques, (p.ex. intoxication par des engrais, inhalation de nitrites volatils ou « poppers »). L'utilisation du bleu de méthylène (en i.v. lente) est réservée à l'usage hospitalier et aux situations d'urgence. Les principaux effets

indésirables du bleu de méthylène consistent en des réactions anaphylactiques, nausées, vomissements, douleurs précordiales, céphalées, vertiges, confusion et coloration bleu-vert des urines.¹

- **L'ulipristal**, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone qui était déjà disponible pour la contraception d'urgence (Ellaone®), est maintenant proposé sous le nom de spécialité **Esmya®** (chapitre 5.3.9.) pour le traitement symptomatique préopératoire des fibromes utérins. Les principaux effets indésirables de l'ulipristal consistent en une aménorrhée et un épaissement de l'endomètre, des douleurs mammaires et des troubles digestifs. L'ulipristal est un substrat du CYP3A4 avec possibilité d'interactions (voir tableau Ib dans l'Introduction du Répertoire). L'efficacité de l'ulipristal sur les saignements dus à des fibromes utérins semble comparable à celle de l'analogue de la gonadoréline leuproréline. Il n'est pas prouvé qu'un traitement préopératoire par l'ulipristal diminue les risques opératoires, et ses effets indésirables à long terme ne sont pas connus. La durée de traitement ne peut pas dépasser 3 mois.²

- Les spécialités à base de **tétrazépam (Epsipam® Myolastan®, Tetrzepam EG®)** qui étaient proposées pour le traitement d'appoint des contractures musculaires sont retirées du marché en raison de leur balance bénéfique/risque jugée négative [voir Folia de juin 2013].

1 *La Revue Prescrire* 2012 ; 32 :188

2 *La Revue Prescrire* 2013 ; 33 :488-92

- **Mencevax®** (chapitre 12.1.2.5.2.), le **vaccin polysaccharidique contre les méningocoques des sérogroupe A, C, W et Y** est retiré du marché. Deux vaccins conjugués (Menveo®, Nimenrix®) un peu plus immunogènes contre certains types de méningocoques et offrant une plus longue durée de protection sont disponibles.

- L'antipsychotique **Buronil®** à base de melpérone (une butyrophénone) est retiré du marché.

- La spécialité **Macugen®** à base de **pegaptanib**, qui était utilisée dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), est retirée du marché. En ce qui concerne les médicaments utilisés dans la DMLA, voir Folia de janvier 2013.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

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 amygdalectomie 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

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)

consécutives à une amygdalectomie 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 ultrarapides 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 métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides) [voir aussi Folia d'août 2003]. 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. On estime la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans les différentes populations à: Africains/Ethiopiens: 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 de décembre 2006].

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 (afmips) de mettre sur prescription toutes les spécialités contenant de la codéine, et ce dans le cadre de la réévaluation par l'afmips des médicaments contre la toux et le refroidissement [voir Folia de mars 2013].

