

Folia

Pharmaco- therapeutica

Quand faut-il interrompre un traitement médicamenteux avant une intervention chirurgicale ?

> **p. 46**

Fiches de transparence: mise à jour

> **p. 50**

Pharmacovigilance: virilisation chez des jeunes enfants dont le père a utilisé une préparation topique à base de testostérone

> **p. 54**

Périodique mensuel
Juin 2011
Volume 38
Numéro 6

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Lorsque l'on prévoit une intervention chirurgicale, il convient d'évaluer préalablement si les médicaments utilisés par le patient doivent être adaptés pour limiter au maximum le risque périopératoire. Il n'existe que peu de preuves solides concernant les adaptations médicamenteuses nécessaires dans ces cas-là. Le présent numéro propose des directives issues de la littérature: elles reposent surtout sur les avis d'experts, et non sur des études contrôlées. Une évaluation rigoureuse en fonction de la situation clinique de chaque patient en particulier sera souvent nécessaire.

Le numéro des Folia de juin reprend, comme l'année dernière, la mise à jour annuelle de la première moitié des Fiches de transparence. Cette mise à jour constitue le moyen idéal pour mettre à jour en un minimum de temps ses connaissances à propos des preuves disponibles sur certains sujets.

Les *Informations récentes* du mois de *mai 2011* sont disponibles dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web (communiqué du 13/05/11) et seront publiées dans les Folia de juillet 2011.

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 (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements 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, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), E. Delmée, P. De Paepe (Université Gent),
N. Fierens, F. Froyman, 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),
K. Vantieghem.

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farma-
cotherapeutische Informatie), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé (AFMPS)

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du 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.

QUAND FAUT-IL INTERROMPRE UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX AVANT UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ?

De manière générale, peu de médicaments nécessitent une prise en charge spécifique en période périopératoire. Certains médicaments, p.ex. les diurétiques, les antithrombotiques, la metformine, certains antidépresseurs et les estroprogestatifs peuvent toutefois poser des problèmes et doivent souvent être arrêtés avant une anesthésie générale. Pour d'autres médicaments, il est important au contraire de ne pas les interrompre en période périopératoire. Cet article discute des mesures à prendre avant une hospitalisation pour une intervention chirurgicale programmée; ces recommandations sont surtout basées sur des opinions d'experts.

Lors d'une intervention chirurgicale, la question se pose souvent de savoir s'il faut interrompre ou modifier le traitement médicamenteux avant l'intervention. Certains médicaments peuvent en effet augmenter les risques liés à l'anesthésie générale et à l'intervention, et des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec les anesthésiques peuvent survenir. Dans tous les cas, il convient de mettre en balance les risques liés à l'arrêt éventuel du traitement et les risques liés à sa poursuite, tout en se demandant si le médicament est vraiment indiqué.

- De manière générale, la prise de la plupart des médicaments peut être poursuivie jusqu'au jour de l'intervention, jusqu'à deux heures avant l'induction de l'anesthésie. Si on décide qu'un médicament pris par voie orale doit être poursuivi, il peut être nécessaire de le donner temporairement par voie parentérale; si cela n'est pas possible, un recours à un autre médicament peut être indiqué.
- Dans certains cas, il convient cependant d'arrêter temporairement le traitement. Lorsque cette interruption pose des problèmes, le médicament peut parfois être remplacé par un autre médicament, p.ex. une héparine au lieu d'un antagoniste de la vitamine K.

Les mesures médicamenteuses pendant l'anesthésie générale et la reprise du traitement médicamenteux chronique sont évaluées par l'anesthésiste en fonction du type d'intervention et de la situation du patient, et ne sont pas discutées ici.

Cet article donne quelques recommandations générales sur les mesures à prendre avant une hospitalisation pour une intervention chirurgicale programmée. Il va de soi que chez les patients présentant une maladie grave, les patients âgés et les patients polymédiqués, une évaluation préalable par l'anesthésiste, souvent en concertation avec le spécialiste dans le domaine concerné, est indispensable, surtout avant une chirurgie lourde.

Médicaments du système cardiovasculaire

- Les β -bloquants ont un rôle important en prévention des accidents cardio-vasculaires, et il est recommandé de ne pas les interrompre en période périopératoire. Lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible, l'administration intraveineuse peut être une alternative.
- Les diurétiques peuvent entraîner une hypovolémie et une hypokaliémie, et par

précaution il est recommandé de les interrompre au moins la veille de l'intervention.

- Les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine*, les *sartans* et les *inhibiteurs de la rénine* peuvent entraîner une hypotension périopératoire sévère et une diminution de la perfusion coronarienne, mais ils exercent un effet bénéfique sur la fonction ventriculaire gauche chez les patients en insuffisance cardiaque. La démarche à suivre fait l'objet de discussions. Il est souvent recommandé d'interrompre ces médicaments au moins 12 heures avant l'intervention lorsque ceux-ci constituent un traitement de l'insuffisance cardiaque. Lorsqu'ils constituent le traitement de base de l'hypertension, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement; le risque d'hypotension en cas de chirurgie majeure ou d'anesthésie péridurale doit alors être pris en compte.

- Les autres antihypertenseurs (*antihypertenseurs centraux*, β -*bloquants*, *antagonistes du calcium*), les *antiangoreux*, les *antiarythmiques* et les *glycosides digitaux* sont généralement poursuivis jusqu'au jour de l'intervention, entre autres pour éviter un phénomène de rebond consécutif à un arrêt brutal du traitement.

Antithrombotiques

Lors de la décision de poursuivre ou non un traitement antithrombotique en période périopératoire, il convient de mettre en balance le risque thrombo-embolique et le risque hémorragique en tenant compte du type d'intervention, du médicament utilisé et de l'affection du patient.

Antiagrégants [voir aussi Folia de janvier 2008 et d'octobre 2009]

- *Acide acétylsalicylique*

- En l'absence d'une indication stricte du traitement antiagrégant, comme c'est le cas p. ex. en prévention primaire, il est recommandé d'interrompre l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
 - En présence d'une indication stricte du traitement antiagrégant, p. ex. en prévention secondaire ou après une intervention endovasculaire, il est recommandé de ne pas arrêter systématiquement l'acide acétylsalicylique en période périopératoire. Lors d'une intervention comportant un faible risque hémorragique (p. ex. interventions dentaires ou cutanées, chirurgie de la cataracte, endoscopie), il est recommandé de ne pas interrompre la prise. En revanche, lorsque l'intervention comporte un risque élevé d'hémorragie, p. ex. en cas de neurochirurgie, d'amygdalectomie, de prostatectomie transurétrale ou de chirurgie du segment postérieur de l'oeil, il est généralement recommandé d'arrêter l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
 - Un traitement par l'acide acétylsalicylique n'est pas une contre-indication à l'anesthésie péridurale, pour autant que le taux de plaquettes soit normal.
- #### - *Thiénopyridines*
- Vu le risque plus élevé de complications hémorragiques avec les thiénopyridines par rapport à l'acide acétylsalicylique, il est en principe recommandé d'interrompre un traitement par le clopidogrel ou le prasugrel 7 jours avant une intervention chirurgicale, et par la ticlopidine 10 jours avant l'intervention. Toutefois, en cas d'indication majeure

pour une thiényopyridine (c.-à-d. dans les 3 mois après un infarctus du myocarde ou après la mise en place d'un stent métallique ou dans les 12 mois après la mise en place d'un stent médicamenteux), le traitement antiagrégant ne peut en principe pas être interrompu et il est recommandé, si possible, de postposer l'intervention.

- Un traitement par une thiényopyridine est une contre-indication absolue à une anesthésie péridurale.

Particulièrement en cas d'intervention urgente, la décision de poursuivre ou non le traitement antiagrégant doit se prendre en concertation avec le cardiologue. Il est recommandé dans la mesure du possible de poursuivre la prise d'acide acétylsalicylique.

Antagonistes de la vitamine K [voir aussi Folia de février 2004]

- En cas d'intervention mineure avec un *faible risque d'hémorragie* (p. ex. interventions dentaires ou cutanées, chirurgie de la cataracte, endoscopie), les antagonistes de la vitamine K peuvent en principe être poursuivis. Il convient cependant de vérifier l'INR avant l'intervention, avec une valeur cible de l'INR entre 2 et 3. En cas de valeur supérieure de l'INR, on peut administrer de la vitamine K₁ par voie intraveineuse (1 à 5 mg).

- En cas d'intervention majeure avec un *risque élevé d'hémorragie*, il est nécessaire d'interrompre temporairement les antagonistes de la vitamine K. Le délai d'arrêt du traitement dépend de la demi-vie du médicament utilisé: un délai de 4 jours est recommandé avec l'acénocoumarol (Sintrom®), de 5 jours avec la warfarine (Marevan®) et de 7 jours avec la phenprocoumone (Marcoumar®).

- Chez les patients avec un risque thrombo-embolique élevé¹, les antagonistes de la vitamine K sont remplacés par une héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique. L'héparine ne peut être débutée que lorsque l'INR est inférieur à 3. La dernière injection d'héparine doit avoir lieu 12 heures avant l'intervention.

- Chez les patients avec un faible risque thrombo-embolique, différentes options sont envisageables: (1) arrêt simple des antagonistes de la vitamine K; (2) arrêt des antagonistes de la vitamine K et substitution par une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive; (3) diminution de la dose des antagonistes de la vitamine K 4 à 5 jours avant l'intervention, et administration éventuelle de vitamine K₁ de façon à atteindre un INR entre 1,5 et 2. On ne dispose d'aucune étude randomisée ayant comparé ces différentes options.

- Un traitement par un antagoniste de la vitamine K est une contre-indication absolue à une anesthésie péridurale. Chez les patients traités par une héparine de bas poids moléculaire, une anesthésie péridurale peut être envisagée pour autant qu'un délai suffisant soit respecté entre la dernière injection d'héparine et l'anesthésie (minimum 12 heures pour une héparine utilisée à dose préventive, minimum 24 heures pour une héparine utilisée à dose thérapeutique).

1 Prothèse valvulaire mécanique mitrale, tricuspide ou pulmonaire ; prothèse valvulaire aortique mécanique + FA; valvulopathie mitrale + FA; antécédents d'embolie cardiaque ou systémique, thrombo-embolie veineuse profonde récente (< 3 mois); pontage périphérique avec antécédents de thrombose

Médicaments du système digestif

Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique peuvent être pris jusqu'au jour de l'intervention.

Médicaments du système respiratoire

Les médicaments agissant sur le système respiratoire peuvent généralement être pris le jour de l'intervention. Il est conseillé aux patients traités par des bronchodilatateurs à inhaler de les administrer encore juste avant l'intervention. On suggère d'arrêter la théophylline la veille. D'autre part, il faut absolument éviter d'arrêter les glucocorticoïdes (certainement ceux qui sont administrés par voie systémique).

Analgésiques

- Les *analgésiques morphiniques* et *non morphiniques* peuvent être poursuivis jusqu'au jour de l'intervention; les systèmes transdermiques ne doivent pas être retirés.

- Les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS) ne doivent pas être interrompus, sauf en cas de chirurgie majeure avec un risque élevé d'hémorragie. Dans ce cas, il convient d'arrêter les AINS de longue demi-vie tels que les oxicams et le naproxène 7 à 10 jours avant l'intervention, et les AINS de courte demi-vie tel l'ibuprofène 24 heures avant l'intervention.

Médicaments agissant sur le système nerveux central

- Les *benzodiazépines* peuvent en principe être poursuivies.

- Les *antipsychotiques* sont, selon la situation clinique, arrêtés la veille de l'intervention ou poursuivis en période périopératoire. Il convient d'être attentif au risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes: l'arrêt de l'antipsychotique

s'impose si on constate un intervalle QT allongé.

- Il est préférable de ne pas interrompre les *antiparkinsoniens* en période périopératoire, et en particulier la lévodopa, vu le risque de réapparition d'un syndrome extrapyramidal et de l'apparition d'un syndrome équivalent au syndrome neuroleptique malin à l'arrêt des antiparkinsoniens. Il convient toutefois en période pré-opératoire d'essayer de trouver la dose minimale effective. Dans certains cas, p. ex. chez les patients nécessitant plusieurs prises par jour, il peut être nécessaire d'adapter le traitement au préalable en concertation avec le neurologue.

- Il est recommandé de ne pas interrompre les *antiépileptiques*, mais il convient d'être attentif au risque d'interactions vu leur effet inducteur enzymatique.

- En ce qui concerne les *antidépresseurs*, le risque lié à l'arrêt brutal du traitement doit être mis en balance avec le risque d'interactions avec les anesthésiques.

- Les antidépresseurs tricycliques sont généralement interrompus la veille de l'intervention. Chez les patients qui présentent un risque cardio-vasculaire, il peut être recommandé de remplacer au préalable les antidépresseurs tricycliques par un ISRS, vu le risque d'interaction entre les antidépresseurs tricycliques, le terrain cardio-vasculaire et l'anesthésie.

- Les ISRS ne doivent en principe pas être interrompus, sauf en cas de risque hémorragique élevé.

- Un traitement par un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO) peut en principe être maintenu en période périopératoire moyennant certaines précautions. Dans le cas où on décide d'arrêter un traitement par un IMAO non sélectif,

ceci doit se faire trois semaines avant l'intervention.

- Le *millepertuis* doit être arrêté au moins 7 jours avant l'intervention, vu le risque d'interactions par induction au niveau du cytochrome P450.

Antidiabétiques

Lors d'une intervention chirurgicale, il importe de maintenir une glycémie normale, même si le patient reste à jeun. Il convient dès lors d'être particulièrement attentif à l'usage des antidiabétiques.

- La *metformine* expose à un risque d'acidose lactique et doit être arrêtée 24 heures avant une intervention chirurgicale majeure avec risque d'hypotension ou un examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés. En cas d'intervention lourde ou de diabète déséquilibré, il peut dès lors être nécessaire de passer à l'insuline. Le traitement par la metformine est généralement repris 48 heures après la reprise de l'alimentation en l'absence d'insuffisance rénale.

- Pour n'importe quel *antidiabétique (oral ou insuline)* il convient d'adapter la prise et la posologie à la glycémie.

Autres médicaments du système hormonal

- Les *glucocorticoïdes* ne doivent jamais être interrompus brutalement avant une intervention chirurgicale, surtout en cas de traitement prolongé avec une dose supérieure à 10 mg de prednisolone ou équivalent; une augmentation temporaire de la poso-

logie peut même s'avérer nécessaire afin d'éviter une insuffisance surrénalienne.

- Les *hormones thyroïdiennes* ne doivent pas être interrompues.

- Les *estroprogestatifs* utilisés pour la contraception ou pour le traitement hormonal de substitution augmentent le risque de thrombo-embolie veineuse, et il est recommandé de les interrompre dans la mesure du possible 4 à 6 semaines avant l'intervention, certainement s'il s'agit d'une intervention comportant un risque thrombo-embolique élevé. Lorsqu'une telle interruption n'a pas été possible, une prophylaxie thrombo-embolique périopératoire au moyen d'une héparine, peut être envisagée chez les femmes avec un risque élevé.

Suppléments alimentaires et phytothérapie

Etant donné les nombreuses incertitudes p. ex. en ce qui concerne la dose prise, les extraits de plantes utilisés, l'influence possible sur certains processus physiologiques (p. ex. la coagulation) et les interactions éventuelles avec d'autres médicaments, il est généralement recommandé d'arrêter les suppléments alimentaires et les médicaments à base de plantes au moins une semaine avant l'intervention. Il est important de s'informer auprès du patient de la prise éventuelle de tels produits.

Note

Les références de cet article peuvent être consultées sur notre site Web (www.cbip.be).

Prise en charge de l'angor stable

Des études ont montré que l'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP), éventuellement combinée à la mise en place d'un stent chez des patients atteints d'angor stable, a un effet favorable sur les symptômes d'angor et la qualité de vie. Aucun effet n'a été démontré jusqu'ici sur la mortalité et les accidents cardio-vasculaires majeurs. Il ressort cependant d'une enquête récente menée aux Etats-Unis chez des personnes atteintes d'angor stable, que la plupart des patients sont convaincus que l'ACTP diminuerait leur risque d'infarctus du myocarde [*Ann Int Med* 2010;153:307-13]. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à cette étude concluent que la transmission des informations entre le médecin et le patient peut être améliorée [*Ann Int Med* 2010;153:342-3].

Prise en charge des troubles gastriques

Vu l'utilisation croissante des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans les pays occidentaux, on s'intéresse ces dernières années davantage à certains effets indésirables (quoique rares) de ces médicaments. Ces données proviennent essentiellement d'études épidémiologiques.

- La FDA américaine a émis récemment un avertissement concernant une augmentation possible du risque de fractures ostéoporotiques en cas d'usage d'IPP. Ce serait surtout le cas lors de l'utilisation de doses élevées et de traitement de longue durée. [*FDA Drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors*. 25/05/10 (mise à jour 23/03/11) via www.fda.gov, avec un commentaire dans le *Arznei-Telegramm* 2010;41:66].

- Un risque accru de pneumonie est décrit aussi bien avec les IPP qu'avec les antihistaminiques H₂ [*CMAJ* 2011;183:310-9, avec un commentaire dans le *J Watch Hospital Medicine* 14/02/11].

- L'utilisation d'IPP au cours d'une antibiothérapie dans le cadre d'une infection à *Clostridium difficile* semble associée à une incidence plus élevée de récurrences de l'infection [*Arch Int Med* 2010;170:772-8 avec un commentaire dans le *ACP J Club* 2010;153:JC4-12].

- D'autres effets indésirables pouvant être liés à l'utilisation d'IPP sont la néphrite interstitielle aiguë [*BMJ* 2010;341:668-70, voir aussi *Folia de mars* 2007] et la colite microscopique (colite sans signe macroscopique à la coloscopie). [*Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1124-8, avec un commentaire dans le *J Watch Gastroenterology* 22/10/10].

- On dispose de peu de données concernant l'innocuité des IPP en période de grossesse. Dans une grande étude de cohorte, l'utilisation d'IPP pendant le premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à un risque significativement accru d'anomalies congénitales majeures. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à cette étude affirment que la prudence reste néanmoins de mise et que, parmi les IPP, l'oméprazole semble actuellement le choix le plus sûr en termes de tératogénicité [*N Engl J Med* 2010;363:2114-23, avec un éditorial 2161-3].

Médicaments en cas d'ostéoporose

- Les données concernant l'effet de l'exercice physique sur la prévention des fractures sont limitées. Les résultats du suivi pendant

une période de 7 ans d'une étude randomisée contrôlée, publiée antérieurement indiquent que la pratique journalière d'exercices physiques avec mise en charge telle que la marche diminue significativement l'incidence des fractures de la hanche. [*Arch Int Med* 2010;170:1548-56]

- Dans une étude antérieure, il est apparu que l'injection annuelle de 300.000 UI de vitamine D chez des personnes âgées ne protégeait pas contre les fractures non vertébrales ni contre les chutes [*Rheumatology* 2007;46:1852-7, voir Folia de décembre 2009]. Une étude récente randomisée et contrôlée par placebo a évalué l'administration annuelle d'une dose élevée (500.000 UI) de vitamine D par voie orale chez des femmes présentant un risque accru de fractures. Après 3 ans de traitement, le nombre de fractures (14 contre 11%; NNH=10) et l'incidence des chutes (74 contre 68%; NNH=35) était significativement plus élevés dans le groupe traité par des doses élevées de vitamine D [*JAMA* 2010;303:1815-22 avec un commentaire dans le *ACP Journal Club* 2010;153:JC3-3].

- La question de l'augmentation possible du risque cardio-vasculaire avec les suppléments de calcium reste controversée. La conclusion d'une méta-analyse publiée en 2010 était que l'utilisation de suppléments de calcium sans vitamine D était associée à un risque modérément accru d'infarctus du myocarde [*BMJ* 2010;341:c3691; voir Folia de décembre 2010]. Dans une mise à jour récente de cette méta-analyse réalisée par le même groupe d'étude, les auteurs concluent que les suppléments de calcium, même en association avec de la vitamine D, augmentent modérément le risque d'infarctus du myocarde aigu ou d'accident vasculaire cérébral [*BMJ* 2011;342:d2040]. Les

auteurs d'un éditorial se rapportant à cette méta-analyse émettent toutefois des critiques sévères concernant la méthodologie et affirment qu'en l'absence d'études supplémentaires, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne l'innocuité des suppléments de calcium et de vitamine D [*BMJ* 2011;342:d2080]. La prise quotidienne de calcium (1 à 1,2 g p.j.) en association à de la vitamine D (800 UI p.j.) reste recommandée pour l'instant chez les personnes présentant un risque de déficit.

- Vu l'utilisation croissante des bisphosphonates, on s'intéresse aussi de plus en plus à certains effets indésirables potentiels, quoique rares, de ces médicaments. Sur base des données actuellement disponibles, une relation de causalité entre l'utilisation de bisphosphonates dans le cadre de l'ostéoporose et des effets indésirables tels que la fibrillation auriculaire, une ostéonécrose de la mâchoire ou un cancer de l'œsophage ne peut être établie avec certitude [*La Revue Prescrire* 2010;30:908-10; voir aussi Folia de juillet 2008 (fibrillation auriculaire et ostéonécrose de la mâchoire) et de février 2011 (cancer de l'oesophage)].

En ce qui concerne le risque de fractures de stress atypiques, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu récemment qu'il s'agit d'un effet de classe des bisphosphonates. Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des différents bisphosphonates seront dès lors adaptés en ce sens [*EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures*. 15/04/11; www.ema.europa.eu].

- Les mesures de précaution en ce qui concerne l'utilisation du zolédronate par voie intraveineuse ont été élargies en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë. Avant

tout traitement, il convient de mesurer la clairance de la créatinine; en dessous de 35 ml/min, le traitement ne peut pas être instauré [Arznei-Telegramm 2010;41:42].

Prise en charge du sevrage tabagique

- Une revue Cochrane a essayé de regrouper les données disponibles sur internet concernant les programmes de sevrage tabagique. Les conclusions que l'on peut en tirer ne sont pas nombreuses vu l'hétérogénéité importante des interventions proposées. Les programmes proposant des informations adaptées aux besoins individuels de chaque patient, avec des contacts réguliers, seraient probablement plus efficaces que les programmes standards [Civljak M. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007078]. Une étude randomisée contrôlée complémentaire indique qu'un avis téléphonique en supplément d'un programme internet augmente encore l'efficacité [Arch Int Med 2011;171:46-53].

- Dans une étude randomisée réalisée auprès de 1.500 fumeurs, les différents traitements étudiés (nicotine sous forme de système transdermique, nicotine sous forme de comprimé à sucer ou une association de ces deux formes, bupropione seule ou en association à des comprimés de nicotine à sucer) sont tous parus plus efficaces qu'un placebo en ce qui concerne le maintien du sevrage tabagique après 6 mois. Aucune différence significative n'a été constatée entre les différents traitements [Arch Gen Psychiatry 2009;66:1253-62, avec un commentaire dans *Evid Based Med* 2010;15:77-8].

- Une mise à jour de la revue Cochrane sur la varénicline dans l'arrêt du tabagisme nuance la conclusion de la revue précé-

dente. Suite à l'inclusion d'une nouvelle étude, la différence entre la varénicline et le traitement de substitution nicotinique n'est plus significative en ce qui concerne le sevrage tabagique après 6 mois (risque relatif de 1,13; intervalle de confiance à 95% 0,94-1,35) [Cahill K. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3. Art. No.: CD005353].

Prise en charge des douleurs neurogènes

- Une revue Cochrane récente confirme le message de la Fiche de transparence: la gabapentine apporte un soulagement net de la douleur chez un tiers des patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse [Moore RA. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI].

- Dans la Fiche de transparence, la discussion sur l'efficacité de la lamotrigine dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse se limitait à une étude de petite taille qui n'avait pas permis de tirer des conclusions. Dans 2 études récentes de plus grande taille, la lamotrigine n'était pas efficace pour diminuer la douleur chez des patients atteints de neuropathie diabétique [Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. *Lamotrigine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 2. Art. No.: CD006044].

Goutte, obésité, zona, prévention secondaire des accidents cérébro-vasculaires

Pour ces sujets, les nouvelles données disponibles ne nécessitent pas d'être mentionnés ici.

Une version plus détaillée de cette mise à jour des Fiches de transparence est disponible sur notre site Web www.cbip.be

VIRILISATION CHEZ DES JEUNES ENFANTS DONT LE PERE A UTILISE UNE PREPARATION TOPIQUE A BASE DE TESTOSTERONE

En 2005, le Centre Belge de Pharmacovigilance a déjà attiré l'attention sur la survenue de cas de virilisation chez de jeunes enfants dont le père avait utilisé un gel de testostérone [voir Folia d'avril 2005].

Le Centre a récemment reçu deux nouveaux rapports de cas de virilisation. Il s'agit de deux petits garçons âgés de 5 ans chez lesquels la virilisation se manifestait par une puberté précoce et une accélération de la maturation osseuse. Les taux plasmatiques de testostérone étaient anormalement élevés (respectivement 318 µg/ml et 1.458 µg/ml, valeur normale: 100 µg/ml). Dans les deux cas, le père s'appliquait depuis plusieurs années un gel à base de testostérone à une concentration de 10% sous forme de préparation magistrale dans le cadre d'une « anti-aging therapy ». La virilisation précoce observée chez les deux enfants est vraisemblablement liée à un transfert passif de testostérone par voie cutanée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de testostérone sous forme de gel (concentration de 1%: Androgel®, Testim®; concentration de 2%:

Itnogen®) reprend un certain nombre de précautions qui doivent permettre de limiter le risque de transfert de testostérone par voie cutanée :

- se laver les mains à l'eau et au savon après l'application du gel ;
- recouvrir la zone d'application avec un vêtement après que le gel ait séché ;
- prendre une douche préalablement à tout contact cutané avec une autre personne.

Le traitement de l'hypogonadisme masculin dû à un déficit en testostérone constitue la seule indication reprise dans le RCP des spécialités à base de testostérone sous forme de gel. La testostérone sous forme de gel est aussi utilisée à d'autres fins (usage hors indications), y compris sous forme de préparation magistrale, notamment pour lutter contre le vieillissement (« anti-aging therapy »), mais il n'existe aucune preuve de son efficacité. De plus, l'utilisation de testostérone, surtout de façon prolongée et à une forte concentration, n'est pas dénuée d'effets indésirables (entre autres hépatiques ; voir Répertoire Commenté des Médicaments).

