

# Folia

## Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel  
Avril 2010  
Volume 37  
Numéro 4

---

Hyperkaliémie

> **p. 28**

---

Révision des fiches de vaccination  
du Conseil Supérieur de la Santé

> **p. 31**

---

En bref: effets indésirables  
métaboliques des antipsychotiques  
chez les enfants et les adolescents

> **p. 32**

---

Informations récentes

> **p. 33**

---

En bref: *The Lancet* retire une  
publication sur l'autisme et  
le vaccin contre les oreillons,  
la rougeole et la rubéole

> **p. 34**

---

Bon à savoir: interaction entre  
certains ISRS et le tamoxifène

> **p. 35**

---

Pharmacovigilance: notification  
d'effets indésirables au Centre de  
Pharmacovigilance

> **p. 36**

---

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Un taux accru de potassium sérique peut rapidement avoir des conséquences graves, voire potentiellement fatales. Il est donc important de bien connaître les facteurs qui entrent en jeu et de savoir comment veiller à éviter l'augmentation de la kaliémie. Les personnes âgées ont une fonction rénale diminuée et utilisent fréquemment des médicaments tels que les IECA et les sartans: suite au vieillissement de la population, les cas d'hyperkaliémie sont de plus en plus fréquents. Ce numéro des Folia aborde le problème de l'hyperkaliémie du point de vue de la pratique.

Il est rare qu'une revue retire un article publié. Ce fut récemment le cas de *The Lancet*, qui a retiré un article suggérant un lien entre l'administration du vaccin contre les oreillons, la rougeole et la rubéole, et l'apparition d'autisme. Les données à la base de l'article étaient de qualité médiocre. En attendant, l'article a déjà suscité bien des inquiétudes injustifiées, et de ce fait, bien des enfants n'ont pas reçu le vaccin, à tort.

D'après des données observationnelles, il pourrait y avoir une interaction avec un impact clinique important entre certains ISRS et le tamoxifène, ce qui limiterait la survie après un cancer du sein. Bien que le niveau de preuve de ces données soit encore insuffisant, il semble pourtant plus prudent, en attendant des données complémentaires, d'éviter l'administration de certains ISRS, notamment la paroxétine et la fluoxétine, chez les femmes traitées par du tamoxifène.

**VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)**

### ADRESSES DE CORRESPONDANCE

#### Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)  
C.B.I.P.  
c/o Heymans Instituut  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be)

#### Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.  
c/o Agence Fédérale des Médicaments et  
des Produits de Santé (AFMPS)  
Eurostation, bloc II, 8ème étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:  
[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités reprises  
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)  
[administration@cbip.be](mailto: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](mailto:informatique@cbip.be) (à propos des aspects  
techniques concernant le site Web et les versions  
électroniques du Répertoire)

### BUREAU DE REDACTION

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),  
secrétaires de rédaction

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de  
Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffiuox (Agence Fédérale des  
Médicaments et des Produits de Santé), P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens,  
F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre  
Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent),  
A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge), K. Vantiegheem.

---

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.

## HYPERKALIEMIE

L'hyperkaliémie vraie (taux sérique de potassium > 5,5 mmol/l, ne faisant pas suite à une hémolyse) est le plus souvent provoquée par une combinaison de facteurs, dont les principaux sont l'existence d'une insuffisance rénale (attention chez les personnes âgées et les diabétiques) et la prise de certains médicaments (p.ex. les IECA, les sartans, les inhibiteurs de la rénine, la spironolactone, les AINS, les héparines). En cas d'hyperkaliémie sévère, des arythmies potentiellement fatales peuvent survenir, et une prise en charge immédiate en milieu hospitalier s'impose. Dans des situations moins sévères, il suffit parfois d'arrêter les médicaments susceptibles de provoquer une hyperkaliémie, d'instaurer un traitement par un diurétique de l'anse ou de prescrire des mesures diététiques.

La concentration extracellulaire en potassium est régulée de près par divers mécanismes (valeurs normales: 3,8 à 5 mmol/l), et lorsque la fonction rénale est normale, l'excédent de potassium est facilement éliminé. L'hyperkaliémie se définit généralement comme un taux sérique de potassium supérieur à 5,5 mmol/l. Il convient d'exclure les valeurs faussement élevées (p.ex. suite à une hémolyse lors de la prise de sang ou en cas de délai trop long entre la prise de sang et l'analyse), mais en cas d'hyperkaliémie sévère ( $K^+ > 6,5$  mmol/l, ou  $K^+ > 6,0$  mmol/l s'accompagnant de modifications à l'ECG), une prise en charge immédiate s'impose (voir plus loin) [n.d.l.r. : le risque d'hémolyse dans le tube de sérum est limité par le gel; il convient par ailleurs de respecter les directives du laboratoire].

L'hyperkaliémie peut provoquer des problèmes cardiaques (allant jusqu'à des arythmies ventriculaires) et des problèmes neuromusculaires (faiblesse musculaire, allant jusqu'à la paralysie). La prudence s'impose en particulier chez les patients atteints de troubles de la conduction cardiaque chez lesquels même une légère augmentation de la kaliémie peut provoquer des arythmies sévères.

### Principales causes d'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est généralement provoquée par une combinaison de facteurs dont les principaux sont l'insuffisance rénale (attention chez les personnes âgées et les diabétiques) et la prise de médicaments.

- *L'insuffisance rénale* est la cause la plus fréquente d'hyperkaliémie. Tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 15 à 20 ml/min, la capacité à éliminer le potassium reste assez bonne, et une hyperkaliémie n'est que rarement observée, sauf en présence d'autres facteurs de risque. Attention, chez les personnes âgées, la créatininémie normale est souvent trompeuse, et on risque ainsi de sous-estimer la diminution de la fonction rénale.

- *Certains médicaments* interfèrent par différents mécanismes avec l'équilibre potassique. Ils figurent au tableau 1. Des cas d'hyperkaliémie surviennent plus fréquemment ces dernières années, et ceci est attribué entre autres à l'utilisation croissante de médicaments tels que les IECA, les sartans et la spironolactone. Lors de la prise d'un IECA ou d'un sartan, en association à la spironolactone, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère, la prudence s'impose, surtout chez les patients qui

présentent une diminution de la fonction rénale; dans de telles associations, la dose de spironolactone ne peut en aucun cas dépasser 50 mg par jour [voir Folia de juin 2004]. D'autres médicaments fréquemment utilisés pouvant provoquer une hyperkaliémie sont les AINS et les héparines (également les héparines de bas poids moléculaire, voir la « Note » à la fin de cet article), a fortiori en présence d'autres facteurs de risque d'hyperkaliémie.

Chez les patients à risque (entre autres les personnes âgées, les diabétiques), les médicaments mentionnés dans le tableau 1 doivent être instaurés à faible dose, et un contrôle du taux sérique de potassium doit être envisagé après une semaine et à chaque augmentation de la dose. Il n'existe cependant pas de directives précises concernant la fréquence de la détermination du potassium; celle-ci dépend de la gravité de l'insuffisance rénale, de la présence d'un diabète et de la prise de plusieurs médicaments pouvant provoquer une hyperkaliémie.

- D'autres causes d'hyperkaliémie sont entre autres: une *consommation excessive de potassium dans le régime alimentaire* [des denrées alimentaires à teneur élevée en potassium sont: certains substituts de sel, les figues, les algues marines, le chocolat, le son et les germes de blé, certains légumes (entre autres épinards, tomates, carottes, pommes de terre, brocolis, champignons) et certains fruits (entre autres les kiwis, les bananes, les mangues)]; une *transfusion sanguine* (suite à une hémolyse); un *hypoadostéronisme* (p.ex. en cas de néphropathie diabétique, d'insuffisance rénale chronique ou d'utilisation d'AINS); une *insuffisance surrénale* (p. ex. dans la maladie d'Addison), l'*administration intraveineuse trop rapide de potassium*, p. ex. en cas d'hypokaliémie; l'*administration d'une alimentation parentérale totale* hautement concentrée

en potassium; le passage de potassium du liquide intracellulaire vers le liquide extracellulaire (p. ex. en cas de rhabdomyolyse, de syndrome de lyse tumorale, d'acidose, d'effort intensif).

### **Prise en charge de l'hyperkaliémie**

La prise en charge de l'hyperkaliémie vise à normaliser les taux sériques de potassium, à prévenir les complications et à traiter les causes sous-jacentes.

- L'hyperkaliémie sévère ( $K^+ > 6,5$  mmol/l, ou  $K^+ > 6,0$  mmol/l s'accompagnant de modifications à l'ECG) est une situation potentiellement fatale nécessitant une prise en charge immédiate en milieu hospitalier, sous monitoring cardiaque, et nécessitant éventuellement l'administration de calcium, de bicarbonate de sodium, d'insuline + glucose, de  $\beta_2$ -mimétiques et/ou de diurétiques de l'anse, et une dialyse.

- Une hyperkaliémie moins sévère peut être traitée par un diurétique de l'anse. La quantité de potassium dans le régime alimentaire doit être limitée et les médicaments pouvant augmenter la kaliémie doivent, dans la mesure du possible, être arrêtés. Une dialyse peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### **Mesures de précaution pour éviter les récurrences d'hyperkaliémie**

Il convient tout d'abord dans la mesure du possible d'arrêter la prise de médicaments pouvant provoquer une hyperkaliémie. Vu l'effet favorable des IECA et des sartans sur la progression d'une néphropathie chez certains patients [voir Folia de novembre 2004], il peut toutefois être indiqué de poursuivre le traitement par ces médicaments, éventuellement à de plus faibles doses. D'autres mesures peuvent aussi être envisagées: diminuer

l'apport alimentaire en potassium à 40 à 60 mmol par jour, instaurer des diurétiques (diurétiques thiazidiques chez les patients avec une fonction rénale conservée, diurétiques de l'anse chez les patients avec une clairance de la créatinine < 40 ml/min), administrer des chélateurs du potassium (p. ex. kayéxalate).

### **Tableau 1. Médicaments susceptibles de provoquer une hyperkaliémie**

*Médicaments influençant le flux de potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire*

β-bloquants (mentionnés dans certains manuels, mais peu documentés ce qui entrave l'évaluation de l'impact clinique du risque), digoxine (en cas de surdosage), solutions hyperosmolaires (mannitol, glucose), suxaméthonium

*Substances contenant du potassium*

Suppléments de potassium, certains substituts de sel, certaines herbes [p.ex. prêle (*Equisetum arvense*), pissenlit (*Taraxacum officinale*), luzerne (*Medicago sativa*), ortie (*Urtica dioica*)]

*Médicaments diminuant la sécrétion d'aldostérone*

IECA, sartans et inhibiteurs de la rénine, AINS, héparines, ciclosporine, tacrolimus

*Médicaments inhibant la liaison de l'aldostérone à son récepteur*

Spironolactone, drospirénone, canrénoate

*Médicaments inhibant les canaux sodiques épithéliaux rénaux*

Diurétiques d'épargne potassique (amiloride, triamtérène), triméthoprime, pentamidine.

*Autres médicaments*

Erythropoétines

### **Référence utile**

Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL et Seckl JR. Hyperkalaemia. *Brit Med J* 2009;339:b4114

### **Note**

- Le Centre Belge de Pharmacovigilance a reçu récemment une fiche jaune concernant la survenue d'un cas d'hyperkaliémie (6,1 mmol/l) chez un homme diabétique âgé de 70 ans, 2 à 3 jours après l'instauration d'un traitement par l'énoxaparine (Clexane®). Le patient était hospitalisé en raison d'un choc septique dû à une pyélonéphrite ayant également provoqué une légère insuffisance rénale (on ne dispose pas de plus de détails); l'énoxaparine fut instaurée en prévention de complications thromboemboliques. L'énoxaparine a été arrêtée et l'hyperkaliémie a été traitée (entre autres par du glucose + insuline, kayéxalate). Au moment de réadministrer de l'énoxaparine, l'hyperkaliémie est réapparue. D'après *Meyler's Side Effects of Drugs* et *Martindale*, toutes les héparines, y compris les héparines de bas poids moléculaire, peuvent provoquer dans de rares cas une hyperkaliémie, surtout lorsque le traitement dépasse les 7 jours; celle-ci peut être cliniquement importante, a fortiori en présence d'autres facteurs de risque.

- Pharmanet rassemble en Belgique les données concernant les médicaments remboursés qui sont délivrés dans les officines publiques. Une analyse des données de 2005 révèle que la prescription d'un IECA ou d'un sartan simultanément à un AINS ou à la spironolactone était fréquente dans la population plus âgée (65-79 ans, > 80 ans) [*Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008;17:1014-9]. Ainsi, par exemple, l'association « IECA/sartan + AINS » a été prescrite au moins une fois chez respectivement 25% (65-79 ans) et 22% (> 80 ans) de la population, tandis que l'association « IECA/sartan + spironolactone » l'était chez respectivement 5,8% (65-79 ans) et 9,9% (> 80 ans). Dans la population plus âgée, de telles associations constituent des facteurs de risque importants d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hyperkaliémie.

Les fiches de vaccination du Conseil Supérieur de la Santé ont été révisées [voir [www.health.fgov.be/shc/vaccinations](http://www.health.fgov.be/shc/vaccinations), date: mai 2009]. Il s'agit de modifications minimales dont voici un aperçu. Les données de cet article proviennent des fiches révisées, à moins que cela ne soit explicitement mentionné autrement.

L'édition 2010 du Répertoire Commenté des Médicaments tient également compte de ces données. Dans l'édition 2010 du Répertoire, les avis du Conseil Supérieur de la Santé au sujet des différents vaccins sont mentionnés, parfois de manière résumée, sous une rubrique séparée, éventuellement complétés par des commentaires du CBIP.

### **Vaccination des enfants et des adolescents**

- Le calendrier des vaccinations de base recommandées chez l'enfant et l'adolescent (version de mai 2009, qui figurera dans l'édition 2010 du Répertoire Commenté des Médicaments) n'a pas été modifié par rapport au calendrier 2008. Les vaccins qui sont repris dans le calendrier des vaccinations de base (enfants et adolescents) sont mis gratuitement à disposition par les Communautés, à l'exception du vaccin contre le rotavirus et du vaccin contre le papillomavirus humain: ceux-ci sont remboursés partiellement par l'INAMI (situation au 01/03/2010).

- Concernant la **vaccination contre Haemophilus influenzae type b (Hib) et contre la coqueluche**, les fiches révisées insistent particulièrement sur l'importance de débiter la vaccination à l'âge de 8 semaines. Le schéma de vaccination contre Hib doit être finalisé à l'âge de 15 mois: le risque d'une infection grave est en effet le plus élevé à un très jeune âge, mais la vaccination de rappel à l'âge de 15 mois est nécessaire pour conférer une protection efficace à plus long terme.

- En ce qui concerne la **primovaccination contre l'hépatite B** chez les jeunes adolescents, seul un schéma à trois doses, avec un vaccin pédiatrique (schéma 0-1-6 mois), était possible jusqu'à présent. Depuis peu, il est également possible d'appliquer un schéma à 2 doses (schéma 0-6 mois), en utilisant un vaccin pour adultes: pour l'instant, cette possibilité n'est mentionnée que dans la notice de Engerix B® (20 µg/ml) (situation au 01/03/2010).

- En Communauté Flamande, on passe au schéma à deux doses pour la vaccination des élèves de première secondaire qui n'ont pas encore été vaccinés contre l'hépatite B (utilisation de Engerix B® 20 µg/ml).
- En Communauté Française, on continue d'appliquer le schéma à trois doses pour ce groupe d'adolescents (utilisation de Hbvax-pro junior®).

- Deux vaccins sont disponibles pour la **vaccination contre le rotavirus**: Rotarix® (2 doses à l'âge de 8 semaines et de 12 semaines) et RotaTeq® (3 doses à l'âge de 8, 12 et 16 semaines). Le Conseil Supérieur de la Santé insiste sur la nécessité de commencer et de finaliser chaque schéma de vaccination avec un vaccin du même fabricant, et de ne pas administrer la dernière dose après l'âge de 6 mois. [N.d.l.r.: la place exacte de la vaccination contre le rotavirus dans des pays tels que le nôtre où la mortalité liée à ce virus est très faible, fait l'objet de discussions, voir aussi les Folia de juillet 2006 et de février 2007].

- La **vaccination contre les pneumocoques** chez les nourrissons a pour objectif principal de prévenir les infections graves et invasives; la protection conférée contre l'otite moyenne et la pneumonie est moins claire. On signale dans le Répertoire Commenté des Médicaments que, vu le faible nombre de sérotypes présents dans le vaccin, son utilisation prolongée et à grande

échelle pourrait induire un glissement vers des sérotypes non présents dans le vaccin. Aux Etats-Unis, où une diminution significative de l'incidence des infections invasives à pneumocoques a été observée depuis la vaccination généralisée contre les pneumocoques chez les jeunes enfants, l'effet protecteur est en effet légèrement atténué suite au glissement vers des infections invasives dues à des sérotypes non présents dans le vaccin. En Belgique, des données récentes chez des enfants âgés de moins de 5 ans indiquent une diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques dues aux sérotypes présents dans le vaccin, mais pas de l'incidence globale des infections invasives à pneumocoques (une augmentation a surtout été observée avec les sérotypes 1, 7F et 19A).

Aux Etats-Unis, des données indiquent aussi une diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants plus âgés et les adultes, ce qui s'explique par l'immunité de groupe (*herd immunity*, c.-à-d. que le germe circule moins grâce à la vaccination des jeunes

enfants, et les personnes non vaccinées se trouvent ainsi indirectement protégées). En Belgique, on ne dispose actuellement pas de données concernant les adultes âgés de plus de 65 ans.

### Vaccination des adultes

- En ce qui concerne la **vaccination contre l'hépatite A**, un groupe supplémentaire a été ajouté aux groupes de personnes pour lesquelles la vaccination est recommandée: les personnes en contact étroit avec un enfant récemment adopté et issu d'un pays à prévalence élevée d'hépatite A.

- En ce qui concerne la **vaccination contre l'hépatite B**, le Conseil Supérieur de la Santé a défini quelques groupes de personnes à risque pour lesquelles la vaccination est recommandée: les homosexuels masculins, les prostituées, les toxicomanes, les patients chez lesquels une infection sexuellement transmissible (IST) a été diagnostiquée et les personnes ayant plusieurs partenaires sexuels. Aucun remboursement n'est prévu pour ces groupes à risque supplémentaires.

## En bref

- On sait que les **antipsychotiques** peuvent provoquer **des effets indésirables métaboliques** (entre autres prise de poids, hyperlipidémie, hyperglycémie), et on suppose que l'importance de ce risque varie d'un antipsychotique à l'autre [voir Folia de février 2006 et de juin 2009]. Les données concernant les effets indésirables métaboliques chez les enfants et les adolescents sont rares. Une étude de cohorte (étude SATIETY), menée aux Etats-Unis auprès de 272 enfants et adolescents (âgés de 4 à 19 ans) traités par de l'aripiprazole, de l'olanzapine, de la quétiapine ou de la rispéridone, apporte plus d'informations [JAMA 2009;302:1765-73, avec un éditorial 1811-2]. Après un traitement de 11 semaines, une prise de poids manifeste a été observée chez

les patients traités par des antipsychotiques (allant de + 4,4 kg avec l'aripiprazole, à + 8,5 kg avec l'olanzapine), tandis que la prise de poids était négligeable dans le groupe témoin (+ 0,2 kg). Chez plus de la moitié des patients traités, la prise de poids était supérieure à 7% du poids corporel. Des effets négatifs sur le profil lipidique, la glycémie et l'insulinémie ont aussi été observés, mais ces effets n'étaient pas toujours statistiquement significatifs. Dans les "Résumés des Caractéristiques du Produit" (notices scientifiques) belges, l'usage chez les enfants et les adolescents n'est pas toujours mentionné comme indication; il existe peu d'expérience dans cette population, et de nombreuses incertitudes subsistent, par exemple en ce qui concerne la dose optimale.

### **Ciclésouide**

(Alvesco®▼, Chapitre 4.1.4.)

#### **Positionnement**

- Le ciclésouide est un nouveau corticostéroïde inhalé disponible sous forme d'aérosol doseur. Il s'agit d'une prodrogue qui est métabolisée au niveau des poumons en son métabolite actif. L'efficacité du ciclésouide semble comparable à celle des autres corticostéroïdes inhalés à doses équivalentes. Il n'est pas prouvé que le ciclésouide entraînerait moins d'effets indésirables systémiques. Il est administré une fois par jour.

#### **Indication**

- Asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans. Le ciclésouide n'est pas remboursé par l'INAMI (situation au 10/03/10).

#### **Effets indésirables**

- Effets indésirables de même nature que ceux des autres corticostéroïdes inhalés (enrouement, gorge irritée, infections fongiques orales).  
- Comme avec les autres corticostéroïdes inhalés, des effets systémiques sont possibles, en particulier en cas d'administration prolongée de doses élevées.

#### **Interactions**

- Le CYP3A4 étant la principale enzyme responsable du métabolisme du métabolite actif du ciclésouide, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut entraîner une augmentation des taux sériques du métabolite actif.

**Posologie:** 160 µg une fois par jour.

### **Etudes**

- Il existe très peu d'études comparatives avec d'autres corticostéroïdes inhalés. Les données actuellement disponibles indiquent une efficacité comparable du ciclésouide par rapport au budésouide et au fluticasone à doses équivalentes, mais ne permettent pas de tirer des conclusions en ce qui concerne le risque d'effets indésirables systémiques, notamment à long terme.

### **Lacosamide**

(Vimpat®▼, Chapitre 6.6.7.)

#### **Positionnement**

- Le lacosamide est un nouvel antiépileptique dont le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Il agirait entre autres en réduisant l'activité des canaux sodiques. Le lacosamide représente un moyen supplémentaire dans la prise en charge de l'épilepsie partielle, mais il n'est pas prouvé qu'il soit plus efficace que les autres antiépileptiques déjà disponibles.

#### **Indication**

- Traitement des crises d'épilepsie focales, avec ou sans généralisation secondaire, en association à d'autres antiépileptiques, chez les patients de plus de 16 ans. Le lacosamide est remboursé par l'INAMI (catégorie a selon le chapitre IV, c.-à-d. avec contrôle « a priori ») en cas d'échec d'un traitement comportant au moins trois antiépileptiques.

#### **Effets indésirables**

- Comme avec les autres antiépileptiques: troubles neuropsychiatriques et digestifs (surtout des vertiges, des céphalées, de la diplopie, des nausées).



- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire avec risque d'arythmies et de syncopes.

### Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré.

### Interactions

- Des interactions pharmacodynamiques avec d'autres médicaments modifiant la conduction auriculo-ventriculaire sont possibles (entre autres la carbamazépine, la lamotrigine, la prégabaline).

**Posologie:** 100 à 200 mg par jour en deux prises.

### Etudes

- Il n'existe pas d'études comparatives avec d'autres antiépileptiques.

### Plerixafor

(Mozobil®▼, Chapitre 10.8.)

Le plerixafor est un immunostimulant, à usage hospitalier, utilisé en association avec les *granulocyte colony-stimulating factors* (G-CSF) pour augmenter les taux de leucocytes circulants et le nombre de cellules souches hématopoïétiques avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez des patients atteints de lymphome ou de myélome multiple. Ses principaux effets indésirables consistent en des réactions d'hypersensibilité et des réactions au site d'injection. Il s'agit d'un médicament orphelin.

### Engerix B® et Hbvaxpro®

(Chapitre 9.1.1.1.5)

Nous souhaitons également signaler que, depuis le 1<sup>er</sup> février 2010, ces vaccins contre l'hépatite B sont également remboursés au partenaire, aux membres de la famille et aux personnes vivant sous le même toit qu'une personne positive pour l'antigène HBs (donc plus seulement aux parents au premier degré de ces personnes).

## En bref

- La rédaction de *The Lancet* a retiré début février 2010 la publication datant de 1998 concernant l'association possible entre la **vaccination contre les oreillons, la rougeole et la rubéole**, et l'**autisme** [*The Lancet* 2010;375:445; *Brit Med J* 2010;340:281 et 294-5]. Cette décision de la rédaction de *The Lancet* fait suite à la conclusion d'une étude menée par le *General Medical Council* britannique, qui avait révélé de sérieuses lacunes au niveau éthique et scientifique lors de la réalisation et de

la publication de cette étude. Les suggestions d'un lien entre la vaccination contre les oreillons, la rougeole et la rubéole, et l'autisme avaient suscité beaucoup d'intérêt il y a quelques années, y compris dans la presse destinée au grand public, mais la plupart des données disponibles à ce sujet s'avèrent donc de si mauvaise qualité qu'on ne peut en déduire aucun argument en faveur d'un lien causal; telle était également la conclusion des Folia de juin 2001.

### INTERACTION ENTRE CERTAINS ISRS ET LE TAMOXIFÈNE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 17/03/10]

Les résultats d'une étude d'observation parue récemment suggèrent une interaction cliniquement significative entre certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et le tamoxifène [*Brit Med J* 2010;340:c693 avec un éditorial c783]. Il s'agit d'une étude de cohorte incluant 2.430 femmes traitées concomitamment par le tamoxifène en prévention secondaire du cancer du sein et par un ISRS ou un médicament apparenté (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, venlafaxine) en raison d'une dépression ou de bouffées de chaleur dues au tamoxifène. Un risque accru de mortalité par cancer du sein a été observé chez les femmes qui prenaient de la paroxétine, et ce risque augmentait avec la durée du traitement. Cette association n'a pas été constatée pour les autres antidépresseurs. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le tamoxifène est une prodrogue qui est métabolisée au niveau du CYP2D6 en endoxifène, son métabolite actif, et que la paroxétine est un inhibiteur puissant et irréversible du CYP2D6. Les résultats d'une telle étude d'observation doivent

toutefois être interprétés avec prudence vu la possibilité de facteurs confondants. Ainsi, dans cette étude, on n'a pas observé d'augmentation de la mortalité chez les femmes traitées par la fluoxétine, qui est pourtant aussi un inhibiteur puissant du CYP2D6; ceci pourrait être lié au faible nombre de femmes traitées par la fluoxétine.

La paroxétine et la fluoxétine sont mentionnées comme inhibiteurs puissants du CYP2D6 dans le tableau des isoenzymes CYP dans l'introduction du Répertoire (p. 37).

Dans l'attente de données complémentaires et par mesure de précaution, les éditeurs conseillent d'éviter l'administration de paroxétine ou de fluoxétine chez les femmes traitées par le tamoxifène.

Les notices actuelles des spécialités à base de tamoxifène ne mentionnent pas la possibilité d'interactions avec les inhibiteurs du CYP2D6. Les données sont actuellement évaluées au niveau européen (au sein de l'agence européenne des médicaments, l'EMA); nous vous tenons au courant des décisions éventuelles.

### NOTIFICATION D'EFFETS INDESIRABLES AU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE

La notification spontanée de suspicions d'effets indésirables par les professionnels de la santé est une source importante d'information en ce qui concerne la sécurité des médicaments. En effet, ces notifications permettent de générer des signaux qui mettent en évidence une relation possible entre la prise d'un médicament et un effet indésirable. Outre la nécessité de disposer d'un nombre suffisant de notifications, la qualité des notifications est également importante. Pour assurer cette qualité, les éléments suivants sont essentiels: la relation temporelle entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable, les co-médications, les co-morbidités et le résultat d'un éventuel « dechallenge-rechallenge ».

#### Que notifier en particulier ?

On peut notifier tout événement médical qu'on juge important ou qui semble anormal dans un contexte de prise médicamenteuse, même si la cause médicamenteuse est incertaine. Il est néanmoins particulièrement utile de notifier les effets indésirables suivants.

- **Réactions graves:** réactions fatales ou potentiellement fatales, nécessitant ou prolongeant une hospitalisation, entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant une anomalie congénitale.
- **Réactions inattendues:** réactions dont la nature, la gravité ou l'évolution ne correspond pas à ce qui est mentionné dans la notice du médicament suspecté.
- **Réactions suspectes:** réactions connues mais dont la fréquence, la gravité ou l'issue est anormale.
- **Réactions survenues dans des si-**

**tuations particulières:** après administration du médicament à des *groupes particuliers* (p.ex. enfants, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées), après administration de *vaccins*, lors du passage d'un médicament « original » à un médicament « générique » ou inversement, après administration d'un *médicament récemment commercialisé* (voir ci-dessous) et en cas d'*usage « inapproprié »* ou « *off-label* ».

La notification peut se faire au moyen de la fiche jaune (imprimée) et pourra également se faire en ligne dès la fin 2010.

#### Les spécialités contenant un nouveau principe actif: symbole ▼

L'expérience avec les médicaments contenant un nouveau principe actif est encore restreinte au moment de leur commercialisation et leur profil de sécurité n'est, par conséquent, pas encore bien connu. Pour cette raison, ces spécialités font l'objet d'un suivi étroit par le Centre de Pharmacovigilance: les professionnels de la santé sont invités à notifier systématiquement toute suspicion d'effets indésirables de ces médicaments, même en cas de doute quant au lien de causalité. Dans le Répertoire Commenté des Médicaments (version imprimée et en ligne), ces spécialités sont indiquées par le symbole ▼ pendant les trois premières années de commercialisation; la liste des spécialités concernées est également accessible via le site [www.afmps.be](http://www.afmps.be). Dorénavant, la liste des spécialités récemment commercialisées contenant un nouveau principe actif sera publiée mensuellement dans les Folia.

