

FOLIA

PHARMACO THERAPEUTICA

Périodique mensuel
Avril 2004
Volume 31
Numéro 4

Traitement initial de l'hypertension:
état de la question *p. 28*

Avertissement concernant les neuro-
leptiques atypiques chez les patients
âgés déments *p. 33*

Pharmacovigilance: avertissement
concernant l'éphédrine *p. 36*

En bref

- mélatonine dans la prévention du jet-lag *p. 32*
- l'érythromycine dans la gastroparésie diabétique *p. 34*
- nouvelle intervention de l'INAMI pour les contraceptifs *p. 35*
- «drug eluting stents» *p. 34*
- hypertension intracrânienne suite à la prise de doxycycline *p. 35*
- AINS et maladie d'Alzheimer *p. 35*
- DIPHANTOINE-ACID: plus disponible *p. 35*
- vaccination contre le tétanos *p. 35*

CE MOIS-CI, DANS LES FOLIA

L'hypertension est un sujet qui a déjà été largement discuté à plusieurs reprises dans les Folia ces dernières années. Nous y revenons cependant encore dans ce numéro, étant donné qu'il s'agit d'une affection pour laquelle de nombreux patients sont traités. Il est probable qu'un certain nombre de ces patients sont traités inutilement par des médicaments. D'autre part, il ne fait aucun doute qu'un nombre plus important encore de patients ne bénéficient pas, à tort, d'un traitement ou d'un traitement suffisant. Le choix du médicament antihypertenseur peut aussi parfois être amélioré. Dans la prise en charge du traitement de l'hypertension, on peut de plus en plus se baser sur des données rigoureuses. L'apparition de telles données nécessite aussi qu'on y soit particulièrement attentif. Dans ce numéro, il est surtout question de la problématique relative à l'instauration d'un traitement antihypertenseur.

Les troubles du comportement peuvent poser des problèmes graves chez les personnes âgées démentes. Des neuroleptiques sont parfois utilisés dans le but de les améliorer. L'attention a déjà été attirée à plusieurs reprises dans les Folia sur les effets indésirables possibles des neuroleptiques comme les troubles psychotiques, le syndrome neuroleptique malin, les symptômes extrapyramidaux, la dystonie aiguë, l'hyperglycémie, le pseudo-parkinsonisme, l'allongement de l'intervalle QT. Il est maintenant aussi question d'un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux lors de l'utilisation d'olanzapine et de rispéridone, et peut-être aussi d'autres neuroleptiques, chez des patients âgés déments. Il est dès lors important une fois encore de bien peser les avantages et les inconvénients de l'utilisation de neuroleptiques dans ce groupe de patients. Une telle évaluation doit se faire non seulement avant d'instaurer un tel traitement, mais aussi régulièrement en cours de traitement afin de déterminer si les neuroleptiques ne peuvent pas être diminués ou arrêtés.

A l'occasion des 30 ans du C.B.I.P. : séance académique le 5 mai 2004 au Palais des Académies à Bruxelles. Informations via notre adresse de correspondance ci-dessous.

VISITEZ NOTRE SITE WEB <http://www.cbip.be> ou <http://www.bcfi.be>

Editeur responsable:

M. BOGAERT,
Oudburgweg 30,
9830 St.-Martens-Latem

Les informations publiées dans les FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Distribution des publications du C.B.I.P.

Médecins, dentistes et pharmaciens. Ceux inscrits à une Commission Médicale Provinciale recevront automatiquement les publications du C.B.I.P. S'ils ne les reçoivent pas, il y a lieu d'en aviser la Commission Médicale Provinciale, avec copie au C.B.I.P. (voir adresse ci-dessous). Les médecins, dentistes et pharmaciens qui ne sont pas inscrits à une Commission Médicale Provinciale peuvent demander les publications en prenant contact avec le C.B.I.P. (voir adresse ci-dessous).

Etudiants en médecine, en sciences dentaires ou en pharmacie des dernières années. Ils peuvent se procurer le répertoire via leur professeur de pharmacologie ou de pharmacothérapie.

Etudiants des dernières années en soins infirmiers ou obstétriques des Hautes Ecoles. Ils peuvent se procurer le répertoire via leur Haute Ecole.

Autres professionnels de la santé. Ils peuvent demander les publications en prenant contact avec le C.B.I.P. (voir adresse ci-dessous).

Les publications du C.B.I.P. se trouvent également sur notre site web (<http://www.cbip.be>). Une version électronique du Répertoire Commenté des Médicaments est disponible en format dbf (dBase III) et en format HTML IV (version pour PC et version pour PDA) (voir rubrique "Télécharger" sur notre site web).

Changements d'adresses

Les **médecins et dentistes** inscrits à une Commission Médicale Provinciale s'adressent à la Commission Médicale Provinciale de leur ancienne adresse. Les autres médecins et dentistes peuvent prendre contact avec le C.B.I.P. (voir adresse ci-dessous).

Les **pharmaciens** (inscrits ou non à une Commission Médicale Provinciale) peuvent prendre contact avec le C.B.I.P. (voir adresse ci-dessous).

Les **autres professionnels de la santé** peuvent prendre contact avec le C.B.I.P. (voir adresse ci-dessous).

Adresse de contact:

C.B.I.P.

c/o Direction générale: Médicaments, Boulevard Bischoffsheim 33, 1000 Bruxelles

fax: 02/227 56 46

e-mail: cbip@afigp.fgov.be

TRAITEMENT INITIAL DE L'HYPERTENSION: ETAT DE LA QUESTION

La nécessité ou non de traiter une hausse de la tension artérielle dépend des valeurs tensionnelles, mais également du risque cardio-vasculaire global du patient. Une adaptation du style de vie (par ex. activité physique suffisante, arrêt du tabagisme, restriction sodée) est une première étape essentielle. En fonction des chiffres tensionnels et du profil de risque du patient, ces mesures peuvent être suffisantes, parfois temporairement, ou un traitement médicamenteux sera instauré immédiatement ou ultérieurement. Un effet favorable sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires dues à l'hypertension a été démontré avec les diurétiques thiazidiques et apparentés, les β -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les sartans et les antagonistes du calcium. Par quel traitement faut-il commencer ?

- Sur base des données actuelles et tenant compte du coût, l'instauration d'un traitement par un thiazide ou apparenté à faibles doses constitue le premier choix chez beaucoup de patients. En présence d'autres pathologies associées, le traitement peut être débuté avec un médicament appartenant à une autre classe.
- En général, on essaie d'abord de traiter avec un seul antihypertenseur. L'association de plusieurs antihypertenseurs sera toutefois souvent nécessaire pour obtenir un contrôle suffisant de la tension artérielle

Plusieurs études concernant le traitement de l'hypertension ont été publiées ces deux dernières années. Certaines d'entre elles ont déjà été discutées dans les Folia: l'étude LIFE (Folia d'août 2002), l'étude ALLHAT et l'étude ANBP2 (Folia d'avril 2003). Sur base de ces études, ainsi que de quelques publications récentes (notamment les directives de la « Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen » (W.V.V.H.), et les directives américaines, britanniques et européennes récemment révisées), un résumé de l'état actuel de la question concernant le traitement initial de l'hypertension est proposé ici.

Faut-il traiter ou non ?

Une hausse de la tension artérielle, associée entre autres à une hyperlipidémie, un diabète, une obésité, une sédentarité et au tabagisme, constitue un facteur de risque important d'affections cardio-vasculaires tels infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral et insuffisance rénale. La nécessité de traiter un patient présentant une hausse de la tension artérielle ne dépend pas seulement de ses valeurs tensionnelles, mais aussi de son risque cardio-vasculaire global, exprimé par exemple comme le risque pour le patient de développer une maladie cardio-vasculaire dans les dix ans. Le traitement ne sera dès lors souvent pas orienté uniquement sur l'élévation de la tension artérielle, mais aussi sur les autres facteurs de risque. L'objectif du traitement est de réduire au maximum la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires et rénales.

L'«hypertension» est définie dans les directives européennes, américaines, britanniques et celles de la «Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen» (W.V.V.H.) comme une tension systolique supérieure à 140 mmHg et une tension diastolique supérieure à 90 mmHg. Encore faut-il ici remarquer qu'il est arbitraire de fixer une valeur tensionnelle à partir de laquelle il existe un risque accru de maladies cardio-vasculaires. L'augmentation du risque est en effet continue, c.-à-d. plus la tension artérielle est élevée, plus le risque est grand. Ceci justifie, d'après les directives européennes et britanniques, l'introduction du terme «haut-normal» (130-139 mmHg pour la systolique/85-89 mmHg pour la diastolique), et d'après les directives américaines l'introduction du terme «pré-hypertension» (120-139 mmHg pour la systolique/80-89 mmHg pour la diastolique). Les directives de la W.V.V.H. ne font pas référence à ces termes, et il y est affirmé que les valeurs tensionnelles à partir desquelles le diagnostic d'hypertension peut être posé ne peuvent pas être trop basses «afin de ne pas inquiéter inutilement une grande partie de la population».

Dans les directives, il est mentionné qu'il convient en principe d'atteindre des valeurs tensionnelles inférieures à 140 mmHg pour la systolique, et à 90 ou 85 mmHg pour la diastolique; dans certains groupes de patients (diabétiques, patients atteints d'une affection rénale chronique), les valeurs tensionnelles à atteindre sont plus faibles (< 130 mmHg pour la systolique, et 85 ou 80 mmHg pour la diastolique).

Lorsqu'il est établi que les valeurs tensionnelles obtenues nécessitent une prise en charge, une adaptation du style de vie (notamment contrôle du poids, arrêt du tabagisme, restriction sodée, diminution de la consommation d'alcool, alimentation riche en fruits et légumes et pauvre en graisses saturées, activité physique suffisante) est une première étape essentielle. La décision d'instaurer en plus un traitement médicamenteux et le moment pour le faire dépendent du profil de risque du patient.

Un traitement médicamenteux sera débuté concomitamment aux mesures hygiéno-diététiques dans les groupes de patients suivants.

- Chez tous les patients avec des chiffres tensionnels de 180/110 mmHg ou plus.
- Chez tous les patients hypertendus (c.-à-d. tension artérielle \geq 140/90 mmHg) dans les situations suivantes:
 - pathologies associées (par ex. A.I.T., infarctus du myocarde, néphropathie diabétique) et/ou
 - diabète et/ou
 - signes d'une atteinte organique (par ex. hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG ou à l'échographie, augmentation de la créatinine plasmatique, rétinopathie) et/ou
 - au moins trois facteurs de risque complémentaires (par ex. tabagisme, hyperlipidémie, obésité).

Chez les autres patients, une expectation vigilante (pendant plusieurs mois en cas de mesure conventionnelle de la tension artérielle, plus courte en cas de mesure ambulatoire) est indiquée, au cours de laquelle la tension artérielle est mesurée régulièrement. Lorsque l'adaptation du style de vie paraît insuf-

fisante pour atteindre les valeurs déterminées, un traitement médicamenteux sera instauré.

D'après les directives européennes et américaines, l'instauration d'un traitement médicamenteux peut également être envisagée chez les patients qui ne répondent pas à la définition classique de l'hypertension ($\geq 140/90$ mmHg) mais aux termes "haut-normal" dans les directives européennes et "pré-hypertension" dans les directives américaines, et qui présentent une pathologie associée, un diabète ou une atteinte organique. La W.V.V.H. ne se prononce pas quant à l'instauration éventuelle d'un traitement antihypertenseur dans ce groupe de patients. Dans les recommandations britanniques, une expectation vigilante est recommandée chez ces patients, avec réévaluation annuelle du risque cardio-vasculaire.

Choix de l'antihypertenseur

Pour plusieurs classes d'antihypertenseurs (thiazides ou apparentés, β -bloquants, IECA, antagonistes du calcium), des études rigoureuses ont apporté la preuve d'une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires et rénales dues à l'hypertension [concernant les antihypertenseurs et la néphropathie, voir Folia de février 2003]. Pour les sartans, cette preuve n'existe que pour les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG [voir Folia d'août 2002] et les patients atteints d'une néphropathie diabétique [voir Folia de février 2003]. Pour les α -bloquants et les antihypertenseurs centraux (par ex. la méthylidopa, la clonidine), aucun effet favorable sur la morbidité et la mortalité n'a été démontré.

La question de savoir si, pour une même baisse de la tension artérielle, il existe des différences entre les différentes classes d'antihypertenseurs quant à leur effet sur la morbidité et la mortalité fait l'objet de discussions. Trois méta-analyses d'études randomisées et contrôlées de longue durée ont été publiées récemment à ce sujet. Ces méta-analyses ont inclu aussi bien des études contrôlées par placebo que des études comparatives entre différents antihypertenseurs. Deux de ces trois méta-analyses (celle de Staessen et al. et celle de la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*) renforcent l'hypothèse que les résultats divergents (par ex. mortalité cardio-vasculaire) observés entre les groupes randomisés dans ces études s'expliquent par les différences de tension artérielle atteinte, même si ces différences de tension artérielle sont parfois faibles. Il ressort de la troisième méta-analyse (celle de Psaty et al.), dont la méthodologie est spécifique, que les diurétiques thiazidiques sont au moins aussi efficaces selon tous les critères d'évaluation cardio-vasculaires définis (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral) et sont même meilleurs selon certains critères d'évaluation que les autres classes de médicaments.

- Etant donné l'efficacité, le faible coût et la large expérience avec les thiazides ou apparentés, et les β -bloquants, ces médicaments sont classiquement considérés comme médicaments de premier choix dans le traitement initial de l'hypertension non compliquée. Ceci correspond toujours à l'avis énoncé dans les directives de la W.V.V.H.

- Dans les directives américaines, les thiazides ou apparentés sont préconisés comme médicaments de premier choix dans le traitement initial de l'hypertension chez la plupart des patients; les β -bloquants ne sont pas considérés systématiquement comme premier choix, sauf dans certaines situations à risque (par ex. antécédents d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, angor). Outre les β -bloquants, des antihypertenseurs d'autres classes dont l'effet sur la morbidité et la mortalité a été prouvé, peuvent aussi être envisagés comme traitement de premier choix, et ce en fonction de l'existence éventuelle de pathologies associées; le tableau fournit plus de détails à ce sujet.
- Dans les directives européennes, aucun médicament en particulier n'est recommandé comme premier choix: le choix est à faire en fonction du profil de risque du patient et d'indications ou contre-indications spécifiques complémentaires.
- Dans les recommandations britanniques, certains choix sont proposés en ce qui concerne la monothérapie et l'association thérapeutique, en fonction de l'influence des antihypertenseurs sur le système rénine-angiotensine.

Tableau. Pathologies associées qui, sur base des directives américaines, justifient un autre premier choix qu'un thiazide.

Pathologies associées	Médicaments de premier choix
Insuffisance cardiaque	Thiazide ou apparenté, β -bloquant, IECA, sartan, spironolactone
Antécédents d'infarctus du myocarde	β -bloquant, IECA
Risque coronaire élevé	Thiazide ou apparenté, β -bloquant, IECA, antagoniste du calcium
Diabète	Thiazide ou apparenté, β -bloquant, IECA, sartan, antagoniste du calcium
Insuffisance rénale chronique	IECA, sartan
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	Thiazide ou apparenté, IECA

Monothérapie ou association thérapeutique?

D'après les directives américaines et celles de la W.V.V.H., l'hypertension sera d'abord traitée chez la plupart des patients par un seul antihypertenseur; dans certains groupes à risque élevé (par ex. hypertension sévère), une association de deux antihypertenseurs (dont l'un est en général un thiazide) est recommandée comme traitement initial. D'après les directives européennes, le médecin peut, chez la plupart des patients, déjà opter dès le début du traitement pour un seul antihypertenseur, ou pour une association d'antihypertenseurs.

Chez beaucoup de patients chez qui le traitement débute par une monothérapie, une association de deux ou plusieurs antihypertenseurs sera finalement nécessaire pour obtenir un contrôle suffisant de la tension artérielle.

D'après A.V. Chobanian et al.: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *JAMA* **289**, 2560-2572 (2003)

2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. of Hypertension* **21**, 1011-1053 (2003)

P. De Cort et al.: Hypertensie (Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering). *Huisarts Nu* oktober 2003 (via http://www.wvvh.be/Ledensite/aanbevelingen/Hypertensie_AB.pdf).

J.A. Staessen et al.: Cardiovascular prevention and blood pressure reduction : a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J. of Hypertension* **21**, 1055-1076 (2003)

B.M. Psaty et al.: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* **289**, 2534-2544 (2003)

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* **362**, 1527-1535 (2003)

B. Williams et al.: British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BSH-VI): summary. *Brit. Med. J.* **328**, 634-640 (2004)

Note de la rédaction

Le 6 mai 2004, le "Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments" a organisé une conférence de consensus sur le traitement de différentes formes d'hypertension compliquée. Plus d'information via e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be ou fax 02.739.77.11.

EN BREF

- ➔ L'intérêt éventuel de la **mélatonine dans la prévention du jet-lag** a déjà fait l'objet de discussions dans les Folia de septembre 1997 et de mai 2001. Une revue récente de la Cochrane renforce les preuves que la mélatonine peut être utile dans cette indication: 8 des 10 études randomisées contrôlées par placebo qui ont été rassemblées ont montré un effet favorable de la mélatonine, avec un intérêt possible chez 50 % des personnes [éditorial dans le *Brit. Med. J.* **326**, 296-297 (2003)]. D'après la revue Cochrane, il peut être utile d'envi-sager, concomitamment à d'autres mesures non médicamenteuses, l'utilisation de mélatonine à une dose de 2 à 5 mg le soir à l'arrivée (éventuellement à répéter les 2 à 4 jours suivants), certainement chez les patients avec des antécédents de jet-lag. Il existe cependant peu de données concernant l'innocuité de la mélatonine, et sur base des données actuelles, il paraît indiqué d'éviter la mélatonine chez les patients sous anticoagulants oraux ainsi que chez les patients épileptiques.

En Belgique, et selon l'éditorial également ailleurs dans le monde, aucun médicament à base de mélatonine n'est enregistré. La délivrance de médicaments à base de mélatonine est interdite en Belgique par Arrêté Royal du 20 février 2003 (M.B. du 13 mars 2003), sauf dans le cadre d'études cliniques. Il faut être conscient du fait que la qualité des préparations à base de mélatonine qui sont vendues par le circuit alimentaire, n'est pas garantie.

AVERTISSEMENT CONCERNANT LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES CHEZ LES PATIENTS AGES DEMENTS

L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA) a récemment attiré l'attention sur un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et d'accidents ischémiques transitoires (A.I.T.) chez les patients âgés déments traités par l'olanzapine (ZYPREXA), un neuroleptique atypique [Public Statement, 9 mars 2004, via <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>]. Cet avertissement repose sur l'analyse d'études randomisées, contrôlées par placebo sur l'efficacité de l'olanzapine chez des patients âgés présentant des symptômes psychotiques et des troubles du comportement dus à une démence: les études montrent un risque d'accidents vasculaires cérébraux et d'A.I.T. trois fois plus élevé par rapport au placebo; la mortalité était aussi deux fois plus élevée chez les patients traités par l'olanzapine. La plupart des patients présentaient des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (par ex.: hypertension, diabète, âge avancé). L'EMEA affirme que l'olanzapine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes psychotiques et des troubles du comportement dus à une démence.

Par ailleurs, d'autres études randomisées contrôlées par placebo indiquent également que la rispéridone (RISPERDAL), un autre neuroleptique atypique, augmente aussi le risque d'accidents vasculaires cérébraux, avec une augmentation du risque comparable à celle observée avec l'olanzapine. L'EMEA n'a pas formulé d'avis à ce sujet étant donné que la rispéridone n'est pas enregistrée selon procédure d'enregistrement européenne, mais selon procédure d'enregistrement nationale, belge. Le *Committee on Safety of Medicines* au Royaume Uni [via <http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>], le *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen* aux Pays-Bas [via <http://www.cbg-meb.nl/nl/nieuws/index.htm>] et l'*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé* en France [via <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/040301.htm>] ont toutefois émis des avertissements concernant l'usage de la rispéridone chez les patients âgés déments vu les preuves d'un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux.

Actuellement, on ne dispose pas de preuves suffisantes quant à un risque d'accidents vasculaires cérébraux avec d'autres neuroleptiques (atypiques ou plus classiques) chez les patients âgés déments, mais l'EMEA et les autorités de la santé au Royaume Uni, aux Pays-Bas et en France attirent l'attention sur le fait qu'un tel risque ne peut être exclu.

Avant de prescrire un neuroleptique à un patient dément, surtout chez les personnes avec des antécédents ou des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral, il convient de bien peser les avantages d'un tel traitement et l'augmentation possible du risque d'accident vasculaire cérébral. Chez les patients déments déjà traités par un neuroleptique, une réévaluation de la nécessité de poursuivre le traitement paraît justifiée.

[Cette information est parue (15 mars 2004) dans la rubrique "Bon à savoir" de notre site web (<http://www.cbip.be>).]

La Direction générale: Médicaments belge a également publié une information à ce sujet sur son site internet <http://www.afigp.fgov.be/FR%20home/archive/communiqu%20de%20presse/zyprexa.pdf>

EN BREF

- ➔ **L'érythromycine est-elle efficace dans le traitement médicamenteux de la gastroparésie diabétique?** Cette question trouve tout son sens depuis que la prescription du cisapride a été soumise à des restrictions importantes [voir Folia de février 2003]. Une revue systématique récente n'a apporté aucune preuve quant à un effet favorable de l'érythromycine dans le traitement de la gastroparésie chronique [*Am. J. Gastroenterol.* **90**, 259-263 (2003)]. Ceci confirme ce qui a déjà été écrit dans les Folia d'avril 2001: l'administration intraveineuse d'érythromycine peut être utile en phase aiguë mais pas en usage chronique. A l'heure actuelle, on ne dispose donc pas de traitement médicamenteux qui soit à la fois sûr et efficace dans le traitement de la gastroparésie diabétique.
- ➔ Le 1er mai 2004, une **nouvelle intervention de l'INAMI** entre en vigueur **pour les contraceptifs**, et ce pour les femmes âgées de moins de 21 ans. Cela concerne tous les contraceptifs (oraux, en injection, stérilet, anneau, implant) et la contraception d'urgence, mais pas les condoms. Plus d'informations dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site internet (<http://www.cbip.be>).
- ➔ Après une intervention coronaire transcutanée, le risque de resténose est important, et des symptômes réapparaissent souvent dans les six mois. L'emploi de stents coronaires classiques ne diminue ce risque que partiellement, et les médicaments à usage systémique semblent peu efficaces pour prévenir une resténose. Une solution possible est le développement de stents libérant de manière contrôlée au niveau de l'endothélium endommagé un ou plusieurs médicaments, également appelés "**drug eluting stents**". Avec les stents libérant du sirolimus (un immunosuppresseur) ou du paclitaxel (un antitumoral), une nette diminution du risque de resténose a été constatée par rapport aux stents classiques. Ces études de taille réduite ont cependant été réalisées chez des patients sélectionnés, et ne fournissent donc aucune information quant à l'emploi de tels stents chez des patients avec un risque élevé (par ex. diabétiques, patients avec antécédents d'infarctus du myocarde). Les effets à long terme ne sont pas clairs non plus. Des études à large échelle, avec inclusion de patients avec un risque élevé, sont en cours [*Brit. Med. J.* **325**, 1315-1316 (2003); *Tijdschr. voor Geneesk.* **59**, 435-439 (2003).]

- ➔ Une hypertension intracrânienne bénigne a été décrite avec plusieurs médicaments tels les dérivés de la vitamine A, la tétracycline, la minocycline, les corticostéroïdes, l'amiodarone et l'hormone de croissance biosynthétique [voir Folia de mai 1998]. Les principaux symptômes sont des céphalées et des troubles visuels. L'évolution est généralement favorable pour autant que le médicament incriminé soit arrêté avant l'apparition de troubles visuels graves. Deux cas d'**hypertension intracrânienne faisant suite à la prise de doxycycline** en prévention de la malaria ont été publiés récemment dans le *British Medical Journal* [326, 641-642 (2003)]. Les auteurs de cette publication ainsi que l'auteur d'un éditorial s'y rapportant [*Brit. Med. J.* 326, 613-614 (2003)] attirent dès lors l'attention sur l'importance d'être attentif à l'apparition de céphalées lors d'un traitement par une tétracycline.

- ➔ Sur base de considérations théoriques et de quelques études, surtout des études d'observation, il a été suggéré que les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** pourraient avoir un rôle protecteur sur l'apparition et la progression de la **maladie d'Alzheimer** [voir Folia de février 2001 et juin 2002]. Une étude randomisée, contrôlée par placebo en double aveugle, réalisée récemment chez des patients atteints d'une démence d'Alzheimer légère à modérée, n'a cependant montré aucun effet favorable: sur une période d'un an, aucune différence en ce qui concerne la régression de la fonction cognitive n'a été constatée ni avec le rofécoxib (25 mg p.j.) ni avec le naproxène (440 mg p.j.) par rapport au placebo [*JAMA* 289, 2819-2826 (2003), avec un éditorial *JAMA* 289, 2865-2867 (2003)].

- ➔ Depuis janvier 2004, la spécialité **DIPHANTOINE-ACID (phénytoïne) n'est plus disponible**. Les spécialités à base de sel sodique de phénytoïne (phénytoïne sodique: DIPHANTOINE, EPANUTIN) sont toujours disponibles. Lorsque l'on passe de la phénytoïne à la phénytoïne sodique, il faut être conscient du fait que les taux plasmatiques de la phénytoïne peuvent être modifiés.

- ➔ Une personne nous a écrit concernant une patiente âgée de 40 ans qui deux ans auparavant a reçu en primo-vaccination deux injections d'un **vaccin contre le tétanos** à un mois d'intervalle, mais chez qui la troisième injection un mois plus tard n'a pas été réalisée. Est-ce un problème si cette troisième injection est effectuée après deux ans, soit un an trop tard? Aucune étude ne permet de répondre de manière formelle à cette question. Des experts pensent qu'il est en effet opportun d'administrer encore la troisième injection à ce moment. Le premier rappel pourrait peut-être, par mesure de précaution, être administré après 5 ans (au lieu de 10 ans), puis les rappels ultérieurs à nouveau tous les 10 ans. En cas de blessure à risque de tétanos au cours des prochaines premières années, l'administration du vaccin et éventuellement d'immunoglobulines devrait aussi être envisagée plus rapidement que d'ordinaire. [Pour les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène: http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Francais/Brochures/fr2002_tetanos.pdf]

AVERTISSEMENT CONCERNANT L'EPHEDRINE

En janvier 2002, les autorités de la santé au Canada ont décidé d'interdire certaines préparations à usage oral à base d'éphédrine, un vasoconstricteur. Il s'agissait notamment de préparations contenant aussi de la caféine, de préparations dont la dose unitaire (par ex. par comprimé) est supérieure à 8 mg d'éphédrine, et de préparations dont la dose recommandée est supérieure à 8 mg d'éphédrine par prise ou à 32 mg d'éphédrine par jour.

[via http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2003/2003_43.htm consulté le 27 février 2004]. Cette décision était basée sur plusieurs rapports d'effets indésirables graves, tels accidents vasculaires cérébraux, arythmies, infarctus du myocarde et convulsions. Par ailleurs, les résultats publiés récemment d'une étude randomisée contrôlée par placebo en "cross-over", effectuée chez 15 volontaires sains, montrent un risque accru d'allongement de l'intervalle QT et d'augmentation de la pression artérielle après la prise d'une seule dose d'un supplément alimentaire contenant entre autres de l'éphédrine (12 mg par dose unitaire) et de la caféine (40 mg par dose unitaire) [*JAMA* **291**, 216-221 (2004)].

L'éphédrine est un des alcaloïdes de la plante Ephedra. L'éphédrine est disponible en Belgique comme médicament à usage oral comme indiqué ci-après.

- Dans certaines préparations antitussives. L'utilité de l'éphédrine dans ces préparations est douteuse [à propos des médicaments antitussifs, voir Folia de décembre 2002].
- Dans l'ALFAVIT, proposé comme tonique. L'utilisation de l'ALFAVIT est à déconseiller en raison de l'absence de preuves d'efficacité et du risque d'effets indésirables liés à la quantité importante d'éphédrine par comprimé (30 mg de bitartrate d'éphédrine, soit presque 16 mg d'éphédrine par comprimé) et à la dose journalière recommandée dans la notice (jusqu'à 180 mg de bitartrate d'éphédrine par jour, soit environ 95 mg d'éphédrine par jour).
- L'Ephedra est aussi présente dans certains nutriments à base de plantes.
- Des préparations à base d'éphédrine sont aussi parfois utilisées comme anorexigène ou pour améliorer les prestations physiques. Une méta-analyse d'études cliniques sur l'éphédrine et des préparations à base de la plante Ephedra dans ces indications n'a cependant pas apporté de preuves d'efficacité [*JAMA* **289**, 1537-1545 (2003)].

Les risques liés à la prise orale de certains vasoconstricteurs (par ex. la pseudoéphédrine, un stéréo-isomère de l'éphédrine, et la phénylpropanolamine) ont déjà été abordés dans les Folia de décembre 1999 et d'avril 2002. En Belgique, un arrêté ministériel interdit la délivrance de phénylpropanolamine sous forme de préparation magistrale ou de spécialité à usage humain (A.M. 27/6/02, Moniteur belge du 27/7/02). Comme mentionné dans le Répertoire Commenté des Médicaments (édition 2004, page 121), la prudence s'impose, surtout chez l'enfant, en cas d'utilisation d'une préparation à base d'un vasoconstricteur, et ce type de préparation est déconseillé chez le jeune enfant.

Certains vasoconstricteurs sont aussi disponibles en Belgique dans des préparations à usage nasal utilisées en cas d'obstruction nasale. Elles peuvent soulager mais leur usage fréquent et prolongé est à déconseiller, et l'on peut s'attendre à une résorption systémique, surtout en cas d'utilisation sans discernement d'un spray nasal non dosé.