

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Juin 2016
Volume 43
Numéro 6

Les Fiches de Transparence: mise
à jour

> **p. 46**

Informations récentes mai 2016:
tiotropium + olodatérol,
midazolam en solution buccale,
pembrolizumab

> **p. 51**

Bon à savoir: communiqué suite à
un courrier de lecteur concernant
la préparation magistrale du sirop
de pénicilline

> **p. 52**

Pas de traitement périopératoire
systématique par β -bloquants en
cas de chirurgie non cardiaque

> **p. 52**

Pharmacovigilance: hyponatrémie
d'origine médicamenteuse

> **p. 54**

**À PARTIR DE 2017:
PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER**

> Inscription pour la version électronique sur www.cbip.be

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme chaque semestre, une mise à jour des Fiches de transparence paraît dans les Folia. Ces mises à jour vous informent en quelques pages sur des données récentes à propos de sujets importants.

Il y a parfois des objections d'ordre pratique à l'application de recommandations thérapeutiques scientifiquement bien établies. Ainsi, le problème se pose actuellement en Belgique de prescrire, s'il est jugé nécessaire, l'antibiotique de premier choix en cas de pharyngite bactérienne aiguë, à savoir la phénoxyméthylpénicilline, sous une forme liquide. Le présent numéro explique qu'une préparation magistrale n'est pas vraiment réalisable, et ce pour des raisons pratiques (coût).

Les conséquences d'une hyponatrémie sont surtout graves en cas d'apparition aiguë. Mais une hyponatrémie progressive, causée par des médicaments par exemple, peut également mener à une morbidité importante, certainement en présence de facteurs de risque supplémentaires. Ce numéro des Folia explique le rôle des médicaments dans l'apparition d'une hyponatrémie et les conséquences de celle-ci.

A partir de 2017, les Folia ne seront plus distribués sous format papier et seront uniquement disponibles sur notre site Web. Nous vous recommandons donc de créer dès maintenant un compte utilisateur sur www.cbip.be et d'y préciser si vous souhaitez recevoir la version électronique des Folia par mail. Vous retrouverez plus d'informations à ce sujet sur la page d'accueil du site Web.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)
administration@cbip.be (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITÉ DE RÉDACTION

T. Christiaens (Universiteit 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 (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit
Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman
(Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé), H. Marsily, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

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

Editeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales
ou publicitaires.

LES FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

Angor stable

Chez les patients atteints d'une coronaropathie stable, les angioplasties coronaires transluminales percutanées (ACTP), réalisées entre 1999 et 2004, ne présentaient pas de plus-value en termes de survie après 15 ans par rapport à un traitement médicamenteux.

- L'étude randomisée COURAGE, menée chez 2.287 patients atteints d'une coronaropathie, a comparé une ACTP immédiate + traitement médicamenteux optimal (acide acétylsalicylique, statine, β -bloquant et IECA ou sartan) à un traitement médicamenteux seul; il n'y avait pas de différence après 5 ans en ce qui

concerne la mortalité et la morbidité¹. Dans l'étude de suivi jusqu'à 15 ans après la randomisation, la différence en ce qui concerne la mortalité n'était pas non plus significative². Il s'agissait d'angioplasties réalisées entre 1999 et 2004, et il n'est pas exclu que l'évolution de la technique invasive influencerait ces résultats.

Goutte

- Chez les patients atteints de la goutte, l'utilisation de colchicine ou un traitement hypo-uricémiant semblent associés à une diminution du risque cardio-vasculaire et une réduction de la mortalité.

- Vu l'expérience plus grande avec l'allopurinol, celui-ci reste, par rapport au fébuxostat, le traitement de premier choix en cas d'hyperuricémie chronique.

- Dans une étude de cohorte américaine, menée chez 1.002 patients atteints de la goutte, l'utilisation de colchicine était associée à une diminution du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et d'AIT (critère d'évaluation primaire). L'utilisation de colchicine était également associée à une diminution de la mortalité (critère d'évaluation secondaire). Des études randomisées sont nécessaires pour pouvoir démontrer un lien de causalité, surtout en raison du fait que dans l'étude de cohorte, l'effet n'avait pas augmenté en cas de traitement de plus longue durée^{3,4}.

- D'après une étude de cohorte menée à Taïwan (n=40.623), un traitement hypo-uricémiant (le plus souvent l'allopurinol ou la benzbromarone) chez des patients atteints de la goutte était associé à une diminution de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale. Des études randomisées sont nécessaires pour pouvoir démontrer un lien de causalité^{5,6}.

- Un article dans le *Geneesmiddelenbulletin* fait le point concernant l'administration du fé-

buxostat, un inhibiteur de la xanthine-oxidase comme l'allopurinol, chez des patients atteints d'hyperuricémie chronique⁷. Dans des études randomisées de non-infériorité, la diminution de l'uricémie ne se traduit pas par une incidence moins élevée des crises de goutte ni par une diminution des tophi en comparaison avec l'allopurinol. Toutes les études ayant évalué une dose d'allopurinol non optimale, l'effet du fébuxostat par rapport à celui de l'allopurinol sur l'uricémie est probablement surestimé. Les effets indésirables du fébuxostat à court terme sont comparables à ceux de l'allopurinol^{7,8}. L'effet du fébuxostat n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Davantage d'études à long terme sont nécessaires, tant en ce qui concerne l'efficacité que l'innocuité du fébuxostat. Pour l'allopurinol, comme pour le fébuxostat, il existe peu de preuves solides concernant leur efficacité sur l'apparition de crises de goutte ou de tophi, mais l'allopurinol reste le premier choix vu la plus grande expérience⁷.

Troubles gastriques

La trithérapie reste en Belgique le traitement de premier choix pour l'éradication de *H. pylori*.

- Chez des patients atteints d'œsophagite de reflux (*gastroesophageal reflux disease* ou GERD), l'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons est, selon des études randomisées publiées récemment, aussi sûre qu'une intervention chirurgicale. Des effets indésirables sévères sont survenus rarement lors d'une durée d'utilisation de 5 à 12 ans et le risque était comparable à celui d'une intervention chirurgicale^{9,10}.

- Dans une méta-analyse reposant sur des données individuelles de patients provenant de RCT contrôlées par placebo, on n'a pas trouvé de lien causal entre l'utilisation d'ésoméprazole et l'apparition d'infections respiratoires^{11,12}. Il faut remarquer que les études incluaient des patients en assez bonne santé. Chez des patients hospitalisés, un lien a toutefois été constaté entre l'emploi d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique et une pneumonie acquise à l'hôpital¹².

- Il ressort d'une synthèse méthodique avec méta-analyse en réseau, ayant comparé directement et indirectement différentes options

thérapeutiques, qu'une trithérapie standard (IPP, amoxicilline, clarithromycine) est moins efficace dans l'éradication de *H. pylori* que différents autres schémas thérapeutiques tels qu'une quadrithérapie ou une thérapie séquentielle^{13,14}. Une prolongation de la trithérapie jusqu'à plus de 7 jours augmente le degré d'éradication, mais augmente également le risque d'effets indésirables. Les résultats de cette méta-analyse ne prennent toutefois pas en compte les chiffres de résistance régionaux pour *H. pylori*. La plupart des études ont été réalisées dans des pays à taux de résistance élevé. Une trithérapie peut être utilisée dans des régions à faible niveau de résistance à la clarithromycine (<20%; 18,4% en 2011 en Belgique; voir https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres_ref_lab0/helicobacter_pylori/Rapports/Helicobacter%20pylori%202011.pdf); dans d'autres cas, une quadrithérapie de courte durée peut être une bonne alternative¹³. En Belgique, BAPCOC propose toujours une trithérapie comme traitement standard de premier choix: voir Répertoire chapitre 3.1.

Migraine

Clinical Evidence a publié une nouvelle mise à jour sur la migraine chez l'enfant¹⁵; la plupart des données sont déjà mentionnées dans la Fiche de transparence et ne modifient pas les conclusions.

- En ce qui concerne le traitement de la crise de migraine aiguë chez l'enfant, on ne retrouve que peu d'études rigoureuses sur le paracétamol ou les AINS. Le sumatriptan par voie nasale a été le plus évalué, et une diminution ou disparition de la douleur a été constatée après 2 heures chez les enfants de 12 à 17 ans (disparition de la douleur chez 40 % avec le sumatriptan par voie nasale contre 26% avec le placebo, 4 RCT avec au total 718 participants). Il s'agissait toutefois d'études de faible qualité. Il existe trop peu

d'études avec les autres triptans pour pouvoir se prononcer à ce sujet.

- Il existe également peu de données concernant le traitement prophylactique de la migraine chez l'enfant. Etant donné que les données sont insuffisantes et contradictoires, il n'est pas clair si les β -bloquants ou la flunarizine sont plus efficaces qu'un placebo chez l'enfant et l'adolescent. Dans quelques études, le topiramate s'avère plus efficace qu'un placebo chez l'enfant et l'adolescent, mais les données sont limitées et il convient de tenir compte des effets indésirables.

Douleurs neuropathiques

De nouvelles *Cochrane Reviews* ne trouvent pas suffisamment de preuves concernant l'efficacité des AINS, de la buprénorphine et de la venlafaxine dans le traitement des douleurs neuropathiques.

- Les preuves disponibles concernant l'efficacité des AINS dans les douleurs neuropathiques sont de faible qualité (2 RCT incluant respectivement 209 et 16 patients) et une réduction des douleurs par rapport au placebo ne peut pas être démontrée¹⁶.

- Aucune étude ayant évalué l'efficacité de l'opioïde buprénorphine ne répondait aux critères d'inclusion prédéterminés pour ces analyses (étude randomisée, en double aveugle,

durée de traitement d'au moins deux semaines)¹⁷.

- Les preuves concernant l'efficacité de l'antidépresseur venlafaxine sont actuellement trop limitées pour pouvoir le recommander comme premier choix dans les douleurs neuropathiques¹⁸. Une étude (n = 245) révèle toutefois un effet statistiquement significatif après 6 semaines (état amélioré chez 56 % des patients, contre 34 % avec le placebo).

Obésité

- L'innocuité cardio-vasculaire de l'association naltrexone + bupropione n'est pas démontrée.
- Avec le liraglutide, on obtient après 1 an chez des patients non diabétiques, une perte de poids supplémentaire de 5,6 kg en moyenne par rapport au placebo; il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur des critères d'évaluation majeurs, ni en ce qui concerne l'évolution pondérale après l'arrêt du traitement.

- L'association naltrexone + bupropione dans une seule préparation à libération prolongée a été approuvée en 2014 par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le traitement de l'obésité chez l'adulte [non commercialisée en Belgique, situation au 01/06/16]. Cette association a été évaluée en termes d'innocuité cardio-vasculaire dans une étude de non-infériorité contrôlée par placebo incluant 8.910 patients en surpoids ou obèses et présentant un risque cardio-vasculaire accru. L'analyse intermédiaire (au moment d'atteindre 50% du nombre prévu de critères d'évaluation cardio-vasculaires) ne révèle pas de différence significative en termes d'accidents cardio-vasculaires majeurs entre l'association naltrexone + bupropione et le placebo (2,0% contre 2,3%). Les effets indésirables, parmi lesquels des troubles gastro-intestinaux et des symptômes neurologiques tels que tremblements et insomnie, étaient plus fréquents dans le groupe traité

activement. En raison de l'interruption prématurée de cette étude, du taux d'abandon très élevé et d'autres problèmes méthodologiques graves, il est impossible de conclure si l'association naltrexone + bupropione est aussi sûre qu'un placebo^{19,20}. Une autre étude concernant l'innocuité cardio-vasculaire de l'association naltrexone + bupropione est en cours.

- Le liraglutide, un analogue du GLP-1 qui est déjà disponible en Belgique sous le nom de Victoza® pour le traitement du diabète de type 2, a été approuvé en 2015 sous un autre nom de spécialité par l'EMA pour le traitement de l'obésité [commercialisation en Belgique prévue pour le 01/06/2016]. La première étude, d'une durée de 1 an, a été publiée récemment. 3.731 patients obèses non diabétiques ont été randomisés entre le liraglutide à raison de 3 mg/jour et un placebo, en plus d'un régime et d'exercices physiques. En comparaison avec le placebo,

le traitement par liraglutide aboutissait après 1 an à une perte de poids supplémentaire de 5,6 kg. Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que nausées et diarrhée étaient plus fréquemment observés chez les patients traités avec le liraglutide²¹. On ignore quel est

l'impact de la perte de poids obtenue avec le liraglutide sur la morbidité et la mortalité; on ne dispose pas non plus de données concernant le maintien de la perte de poids après l'arrêt du traitement.

Ostéoporose

Les nouvelles études ne modifient pas le message de la Fiche de transparence: la prise quotidienne de calcium (1 à 1,2 g/jour) en association avec de la vitamine D (800 UI/jour) reste recommandée chez les personnes présentant un risque élevé de carence en vitamine D ainsi que chez les patients recevant un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose, et ce parce que dans toutes les études portant sur le traitement de l'ostéoporose, aussi bien le groupe témoin que le groupe traité recevaient de la vitamine D et du calcium.

- Une nouvelle synthèse méthodique avec méta-analyse²² des études concernant le lien entre la prise de calcium et le risque de fractures chez les personnes âgées de plus de 50 ans, va dans le même sens que les méta-analyses publiées antérieurement. Les suppléments de calcium (associés ou non à de la vitamine D) entraînent tout au plus une réduction limitée, sans grand impact clinique, du risque total de fractures. On n'observe pas d'effet quantifiable sur les fractures de la hanche et du poignet. En n'incluant que les RCT à faible risque de

biais (4 études, n = 44.505), on n'observe pas d'effet statistiquement significatif avec le calcium sur le risque de fractures. Vu la diversité des populations incluses, il n'est pas possible de se prononcer sur l'administration de calcium à des populations à risque spécifiques. Cette méta-analyse a également évalué l'apport de calcium d'origine alimentaire: il y a trop peu de RCT à ce sujet pour pouvoir se prononcer. Les résultats d'études de cohorte concernant la prise de calcium ne sont pas univoques.

Sevrage tabagique

Un certain nombre d'études ont été publiées, ayant tenté de mieux définir la place de la varénicline et de la substitution nicotinique.

- Une RCT menée auprès de 1.151 fumeurs en bonne santé souhaitant arrêter de fumer en diminuant progressivement le nombre de cigarettes, a révélé non seulement qu'un traitement pendant 24 semaines avec de la varénicline diminuait le nombre de cigarettes fumées en comparaison avec le placebo, mais que ce traitement augmentait également les chances de réussite du sevrage tabagique total (après 6 mois: 6,9 % avec le placebo et 32,1 % avec la varénicline; après 1 an: 9,9 % versus 27 %). Tous les participants de l'étude ont bénéficié d'une aide intensive au sevrage

tabagique. La varénicline était plus fréquemment associée à des effets indésirables (principalement troubles gastro-intestinaux et insomnie ou rêves anormaux). Etant donné que cette étude a été menée chez des sujets en bonne santé, il serait utile de la répéter chez des fumeurs présentant une comorbidité. La varénicline doit également être comparée à d'autres méthodes de sevrage tabagique passant par une réduction progressive du nombre de cigarettes²³.

- L'avantage éventuel d'une utilisation prolongée de dispositifs transdermiques à base de

nicotine a été évalué dans une RCT menée auprès de 525 fumeurs²⁴. Comparé à une durée standard de 8 semaines de traitement, l'utilisation de dispositifs transdermiques à base de nicotine pendant 24 ou 52 semaines n'entraîne pas une plus grande abstinence après 6 ou 12 mois.

- Dans le passé, des mises en garde ont été formulées concernant les effets indésirables neuropsychiatriques liés à la varénicline. Une synthèse méthodique avec méta-analyse²⁵ de toutes les RCT portant sur la varénicline n'a pas constaté de risque accru de dépression, d'idées suicidaires ou de tentative de suicide en comparaison avec le placebo. En revanche, on a constaté un risque accru de fatigue, d'insomnie et de troubles du sommeil et un risque plus faible d'anxiété. Une étude de cohorte menée auprès de la population suédoise n'a pas non plus observé de lien entre l'utilisation de varénicline et des idées suicidaires, un comportement criminel, des accidents de la circulation, des infractions routières ou des psychoses²⁶. Chez les personnes souffrant déjà de troubles psychiatriques, on a toutefois observé un risque accru de troubles anxieux et de troubles de l'humeur.

- Une nouvelle *Cochrane Review* évalue l'efficacité des interventions visant à améliorer l'observance thérapeutique avec les médicaments du sevrage tabagique²⁷. Les interventions évaluées dans 8 RCT portant au total sur 3.336 participants consistaient à fournir des conseils supplémentaires en matière d'observance thérapeutique, mais la forme, le contenu et le timing variaient d'une intervention à l'autre. Les interventions étudiées ont augmenté le nombre de participants dont l'observance thérapeutique était "satisfaisante" (critère prédéfini) en comparaison avec les interventions de contrôle, mais l'effet n'était pas important et aucun impact sur le nombre total de doses prises n'a été observé. Les interventions n'avaient pas d'impact ma-

nifeste sur le sevrage tabagique à court terme (< 6 mois), mais à plus long terme (> 6 mois), il y avait un léger effet (16% d'arrêt tabagique supplémentaire avec les interventions).

- Une RCT incluant 1.086 participants ayant comparé le dispositif transdermique à base de nicotine avec la varénicline et avec une association de substituts nicotiques (dispositif transdermique + comprimé à sucer), n'a pas pu démontrer de différence en termes d'abstinence entre les trois traitements après 26 semaines ou après 1 an (dans les trois groupes, environ 20 % d'arrêt tabagique)²⁸. On a toutefois observé davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux et de troubles du sommeil avec la varénicline. D'autres RCT ayant comparé la varénicline avec le dispositif transdermique à base de nicotine n'ont pas non plus observé de différence d'efficacité entre les deux traitements²⁹. L'absence de différence entre l'association dispositif transdermique à base de nicotine + comprimé à sucer à base de nicotine et le dispositif transdermique en monothérapie est en contradiction avec la *Cochrane Review* qui conclut, en s'appuyant sur des études hétérogènes, que l'association de substituts nicotiques représente un bénéfice en comparaison avec la monothérapie³⁰.

- Des études très diverses et contradictoires ont été publiées au sujet de la cigarette électronique (voir Fiche de transparence « Sevrage tabagique » sur www.cbip.be). Le Conseil Supérieur de la Santé a rédigé récemment un avis à ce sujet (voir www.health.belgium.be/fr/avis-9265-cigarette-electronique).

Prévention secondaire des AVC, zona: aucune donnée pertinente pour la présente mise à jour n'a été publiée à ces sujets cette dernière année.

Note: les références sont disponibles auprès de l'article sur notre site Web.

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

- **Une association fixe de tiotropium** (un anticholinergique à longue durée d'action) **et d'olodatérol** (un nouveau β_2 -mimétique à longue durée d'action) (**Spiolto**®¹; chapitre 4.1.3.2.) est proposée à raison d'une inhalation par jour dans le traitement d'entretien de la BPCO. Une telle association ne se justifie que lorsqu'une de ces deux composantes utilisée seule n'est pas suffisamment efficace. Les effets indésirables sont ceux des deux composantes (voir 4.1.1. et 4.1.2. dans le Répertoire). L'efficacité et les effets indésirables de l'olodatérol sont comparables à ceux du formotérol. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres associations d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action et d'un anticholinergique à longue durée d'action, et il n'est pas prouvé que l'association tiotropium + olodatérol ait une plus-value par rapport aux autres associations.²

- Une **solution buccale à base de midazolam** (**Buccolam**®³; chapitre 10.1.1.) est désormais disponible sous forme de seringue préremplie (2,5 mg/0,5 ml; 5 mg/ml; 7,5 mg/1,5ml et 10 mg/2 ml) pour le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les enfants âgés de 3 mois à 18 ans. La posologie varie de 2,5 à 10 mg par administration en fonction de l'âge. La solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. Dans le RCP, il est mentionné que Buccolam® peut être administré par un soignant non professionnel lorsque le diagnostic d'épilepsie a été posé; les accompagnants ne peuvent

administrer qu'une seule dose de midazolam. Les effets indésirables, contre-indications et précautions d'usage sont ceux des benzodiazépines en général (voir 10.1.1.). En ce qui concerne la prise en charge des crises convulsives aiguës tonico-cloniques, nous renvoyons aux Folia de septembre 2015. L'administration d'une benzodiazépine constitue le traitement de premier choix en cas de crises convulsives tonico-cloniques prolongées (> 5 minutes) ou répétées (sans reprise de conscience dans l'intervalle entre les crises). Lorsqu'une administration intraveineuse n'est pas possible, on peut opter pour d'autres voies d'administration. L'administration de midazolam par voie buccale peut être plus facile par rapport à l'administration d'une benzodiazépine par voie intraveineuse ou rectale, mais il faut être attentif à ce que la solution ne soit pas avalée ou recrachée, ainsi qu'au risque de pneumonie par aspiration. Le prix pour 4 seringues préremplies de Buccolam® est de 111,96 euros (sans intervention de l'INAMI) et la durée de conservation est de 18 mois. Le midazolam est également utilisé en anesthésie sous forme injectable (voir 18.1.5.).

- Le **pebrolizumab** (**Keytruda**®⁴; chapitre 13.6.) est un anticorps monoclonal humain qui a pour indication le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. Ses principaux effets indésirables consistent en des arthralgies, de la diarrhée, du prurit, un rash et des réactions immunologiques parfois graves.

1 <http://bijsluiters.fagg-afnps.be/registrationSearchServlet?key=BE475093&leafletType=rcp>

2 *La Revue Prescrire* 2016; 387: 9; *DTB* 2015; 53:42-45; *Pharm Sel* 2014;30:50-54; *Australian Prescriber* 2014; 37: 1

3 http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002267/WC500112310.pdf

4 http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

COMMUNIQUÉ SUITE À UN COURRIER DE LECTEUR CONCERNANT LA PRÉPARATION MAGISTRALE DU SIROP DE PÉNICILLINE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 02/02/16]

Dans l'article concernant l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne, paru dans les Folia d'octobre 2015, la phénoxy-méthylpénicilline (pénicilline V) était avancée comme antibiotique de premier choix dans la pharyngite bactérienne aiguë, dans les cas où une antibiothérapie est jugée nécessaire.

Pour les enfants, il n'existe sur le marché aucune spécialité qui contient de la phénoxy-méthylpénicilline sous forme utilisable, et une préparation magistrale est dès lors proposée. Les Folia mentionnaient: «des lecteurs nous ont signalé que l'exécution d'une telle préparation magistrale n'est pas toujours facile à obtenir chez le pharmacien entre autres vu le coût élevé d'une unité de phénoxy-méthylpénicilline et sa courte durée de conservation. Il faut néanmoins signaler qu'un pharmacien ne peut pas refuser l'exécution d'une prescription pour des raisons économiques.»

Un lecteur pharmacien nous signale, à juste titre, que cela pose un problème réel, la base de remboursement de la phénoxy-méthylpénicilline étant inadéquate. En effet, le prix d'achat de la phénoxy-méthylpénicilline sous forme de matière première revient à environ 35 euros pour une unité de délivrance de 5 grammes. Ceci signifie que pour traiter un enfant pesant par exemple 20 kg pendant

7 jours avec 4 x 5 ml de sirop (140 ml préparés avec 4,5 g de phénoxy-méthylpénicilline), le coût de la matière première à elle seule est déjà plus élevé que la rémunération par l'INAMI pour le pharmacien (€ 31,48). Pour les préparations destinées à des patients pesant plus de 20 kg ou des adultes avec des problèmes de déglutition, le pharmacien devra acheter plusieurs unités de matière première de 5 grammes, les pertes étant encore bien plus grandes dans ces cas-là. Légalement, ces pertes ne peuvent pas être imputées au patient, et ce n'est certainement pas souhaitable. Pour les adultes avec des problèmes de déglutition, une alternative possible serait d'écraser les comprimés commercialisés de 1.000.000 UI (source: pletmedicatie.be).

On peut en conclure que pour l'instant, en Belgique, les modalités pratiques ne permettent pas de préparer un sirop de phénoxy-méthylpénicilline en magistrale. Le deuxième choix, un sirop contenant du céfadroxil (Cefadroxil Sandoz®, Duracef®), peut s'avérer une alternative plus réaliste dans les cas où une antibiothérapie est jugée nécessaire dans la pharyngite bactérienne aiguë. (Voir le «Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire», 2012, BAPCOC, www.bapcoc-ambulatorycare.be, terme de recherche: Guide des antibiotiques 2012).

PAS DE TRAITEMENT PÉRIOPÉRATOIRE SYSTÉMATIQUE PAR β -BLOQUANTS EN CAS DE CHIRURGIE NON CARDIAQUE

Contrairement aux directives précédentes, un traitement périopératoire systématique par un β -bloquant n'est actuellement plus recommandé en cas de chirurgie non cardiaque. Chez certains patients, l'instauration préopératoire d'un β -bloquant peut être envisagée; chez des patients déjà traités par un β -bloquant, le traitement doit être poursuivi en cas de chirurgie.

L'administration périopératoire systématique de β -bloquants a été recommandée pendant longtemps dans la plupart des interventions chirurgicales non cardiaques, tant dans les directives de l'*American College of Cardiology* (ACC) que dans celles de l'*European Society of Cardiology* (ESC).

Cette recommandation reposait sur le fait que l'ischémie cardiaque, occasionnée par la chirurgie et l'anesthésie, pourrait être évitée par l'emploi de β -bloquants: les β -bloquants diminuent la consommation d'oxygène du myocarde, et pourraient de ce fait diminuer les complications cardio-vasculaires et la mortalité péri- et postopératoire. Les directives de l'ACC et celles de l'ESC se basaient sur des résultats favorables obtenus dans des études randomisées, effectuées par le groupe de recherche de l'interniste Poldermans à Rotterdam, qui a été discrédité en 2011 pour fraude scientifique, entre autres suite à l'introduction de données fictives.

Méta-analyses: arguments contre un traitement systématique par β -bloquants

- En 2014, deux méta-analyses sont parues dans lesquelles, après exclusion des études DECREASE contestées du groupe Poldermans, une augmentation significative de la mortalité totale a été constatée en cas de traitement périopératoire par des β -bloquants (Risque Relatif 1,27 ; IC à 95 % 1,01 à 1,60)^{1,2}.

- En 2015, une *Cochrane Review* est parue concernant l'effet d'un traitement périopératoire par des β -bloquants en cas de chirurgie vasculaire majeure (mais non cardiaque). Dans cette population à risque vasculaire élevé, aucun

effet favorable sur la mortalité totale et cardio-vasculaire n'a été constaté avec les β -bloquants³.

Directives en 2014

Après le tumulte occasionné par l'affaire Poldermans, l'ACC et l'ESC ont subi une pression croissante pour revoir leurs recommandations. En 2014, les deux organisations ont publié une mise à jour de leurs directives. La directive actuelle de l'ESC⁴ émet les recommandations suivantes; les recommandations américaines⁵ correspondent en grande partie à celles-ci.

- L'administration périopératoire systématique de β -bloquants en cas de chirurgie non cardiaque n'est plus recommandée.
- Chez les patients qui sont déjà sous β -bloquants, le traitement doit être poursuivi en période périopératoire.
- Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique connue, ou en cas de chirurgie à risque élevé (telle qu'une transplantation des poumons ou du foie par ex.) chez des personnes présentant un risque cardio-vasculaire élevé, un traitement par β -bloquants peut être instauré en période préopératoire. Le traitement doit être instauré à temps (au moins 2 jours, mais de préférence 1 semaine à 1 mois avant l'intervention) de façon à pouvoir adapter la dose en fonction de la fréquence cardiaque.
- L'instauration préopératoire de β -bloquants n'est pas recommandée en cas de chirurgie à faible risque (telle qu'une intervention ophtalmique ou dentaire par ex.), même chez les personnes qui présentent un risque cardio-vasculaire élevé.

1 *Heart* 2014;100:456-64 (doi:10.1136/heartjnl-2013-304262)

2 *Circulation* 2014;130:2246-64 (DOI: 10.1161/CIR.000000000000104)

3 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 1.Art. No.: CD006342 (doi:10.1002/14651858.CD006342.pub2)

4 *European Heart Journal* 2014;35:2383-431 (doi:10.1093/eurheartj/ehu282)

5 *Circulation* 2014;130:e278-e333 (doi: 10.1161/CIR.000000000000106)

HYPONATRÉMIE D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

La Revue Prescrire [2015;35:666-71] a récemment fait une synthèse des médicaments pouvant faciliter ou provoquer une hyponatrémie. L'hyponatrémie est généralement définie comme une natrémie inférieure à 135 mmol/l. Les principaux symptômes d'une *hyponatrémie aiguë profonde* (c'est-à-dire $\text{Na} < 125$ mmol/l) sont des nausées, des vomissements, des troubles de la conscience et des convulsions, ceci par hyperhydratation des cellules cérébrales. *L'hyponatrémie d'origine médicamenteuse* survient plutôt de manière progressive et peut, par adaptation des cellules cérébrales, rester longtemps peu ou pas symptomatique; néanmoins, des cas d'hyponatrémie d'origine médicamenteuse à issue fatale ou responsables de séquelles neurologiques ont été rapportés.

De nombreux médicaments peuvent provoquer ou favoriser une hyponatrémie, soit par déplétion sodée (augmentation de l'élimination

urinaire de sodium par action directe sur le rein ou par action sur des hormones impliquées dans l'équilibre hydroélectrolytique, comme l'aldostérone), ou par dilution (rétention excessive de liquide par un effet antidiurétique ou par une sécrétion excessive de l'hormone antidiurétique: *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* ou SIADH); voir le tableau. Le risque d'hyponatrémie due à un médicament est encore accru en présence d'autres facteurs de risque: entre autres troubles de la fonction rénale, insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique, insuffisance surrénale, apports hydriques augmentés (notamment en période de forte chaleur), natrémie déjà diminuée, et prise concomitante d'autres médicaments hyponatrémiants. Les personnes âgées sont particulièrement sensibles en raison de leur fonction rénale déjà diminuée et d'une polymédication fréquente. On surveillera éventuellement la natrémie au cours du traitement.

Tableau. Médicaments pouvant provoquer une hyponatrémie

- Hyponatrémie par déplétion de sodium

- diurétiques augmentant la perte de potassium (thiazides et apparentés, diurétiques de l'anse); acétazolamide; IECA, sartans, aliskirène.
- Préparations pour lavage intestinal (picosulfate de sodium, sels de magnésium ou de phosphate).

- Hyponatrémie par dilution

- Desmopressine (risque plus élevé avec la forme nasale qu'avec la forme orale); terlipressine (risque plus faible qu'avec la desmopressine).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline; carbamazépine et surtout oxcarbazépine.
- Alcaloïdes de la pervenche (aggravation possible de l'hyponatrémie par l'hydratation qui est instaurée pour prévenir les lithiases urinaires et durant laquelle la perte de sodium est insuffisamment compensée); cyclophosphamide; vismodégib.

Note. D'autres médicaments ont été associés à une hyponatrémie mais l'incidence est probablement faible. Il s'agit par exemple d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'AINS (entre autres l'ibuprofène), d'opiacés (entre autres le tramadol), de la colchicine à dose toxique et de la théophylline.

