

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

- La spécialité **Mysodelle®** (chapitre 6.4.1.) à base de **misoprostol** (un analogue synthétique de la prostaglandine E<sub>1</sub> avec un effet stimulant sur l'utérus) est enregistrée sous forme de système de diffusion vaginal à libération prolongée pour le déclenchement du travail à partir de la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse lorsqu'un tel déclenchement est cliniquement indiqué. Le misoprostol est disponible depuis longtemps sous forme de comprimés oraux (Cytotec®, chapitre 3.1.1.3.) pour la prévention des ulcères gastro-duodénaux en cas d'utilisation d'AINS chez des patients à risque. Ces comprimés à base de misoprostol sont aussi utilisés *off-label* par voie orale ou vaginale en cas d'hémorragie du post-partum, pour provoquer un avortement ou induire le travail. L'utilisation du misoprostol dans ces indications gynéco-obstétriques peut provoquer des troubles gastro-intestinaux et des contractions utérines anormales chez la mère, et des troubles du rythme cardiaque chez le fœtus.

Selon *La Revue Prescrire*<sup>1</sup>, quelques rares cas d'effets indésirables cardio-vasculaires graves (infarctus du myocarde, angor et accidents vasculaires cérébraux) ont été rapportés avec le misoprostol, y compris après administration unique en gynéco-obstétrique. Bien que de telles données ne permettent pas de démontrer une relation de causalité, les auteurs recommandent la prudence chez les femmes avec un risque cardio-vasculaire élevé. Le coût du système de diffusion vaginal Mysodelle® est beaucoup plus élevé par rapport aux comprimés de Cytotec®.

- La spécialité **Colifoam®** à base d'**hydrocortisone à usage rectal** (chapitre 3.7.1.) qui était utilisée dans le traitement de la colite ulcéreuse est retirée du marché. Le budésonide sous forme de comprimés pour lavement (Entocort Enema®) est une alternative.

- La **forme injectable de pentazocine** (**Fortal®**; chapitre 8.3.1.), un analgésique morphinique, est retirée du marché.

1 *La Revue Prescrire* 2015; 35:108-10

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### ACECLOFENAC: RISQUES CARDIO-VASCULAIRES COMPARABLES À CEUX DU DICLOFÉNAC

Ces dernières années, une attention particulière a été attirée sur le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires des AINS [voir Folia de septembre 2014]. La méta-analyse de la *Coxib and traditional NSAID*

*Trialists (CNT) Collaboration* et des études observationnelles récentes ont montré que le risque cardio-vasculaire du diclofénac à dose élevée (150 mg p.j.) est comparable à celui des coxibs (célécoxib, étoricoxib, pa-

récoxib), et l'Agence européenne des médicaments (EMA) a par conséquent renforcé les contre-indications et les mesures de précaution du diclofénac au même niveau que pour les coxibs. L'EMA a récemment décidé de renforcer également les contre-indications et les mesures de précaution pour l'acéclofénac (entre autres Air-tal®, Biofenac® et génériques)<sup>1</sup>: l'acéclofénac est en effet structurellement apparenté au diclofénac et il est métabolisé en diclofénac. Une étude observationnelle récente a aussi montré un risque accru d'infarctus du myocarde non fatal avec l'acéclofénac<sup>2</sup>.

Le Répertoire Commenté des Médicaments mentionne pour l'acéclofénac, le diclofénac et les coxibs, les contre-indications et les mesures de précautions suivantes en ce qui concerne le risque cardio-vasculaire.

- Contre-indications: patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (tous les AINS sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère), de coronaropathie, d'artériopathie périphérique ou avec des antécédents de maladies vasculaires cérébrales.
- Mesures de précaution: la prudence est de rigueur chez les patients hypertendus et les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé.

### Commentaire du CBIP

Une étude de cohortes publiée récemment et basée sur des données provenant de dossiers médicaux de patients, attire une fois de plus l'attention sur les risques des AINS chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé<sup>3</sup>. Dans cette étude

menée chez des patients sous antithrombotiques (p.ex. acide acétylsalicylique ou clopidogrel, associés ou non entre eux ou à un antagoniste de la vitamine K) après un premier infarctus du myocarde, l'utilisation d'un AINS était associée à une augmentation de l'incidence de saignements importants (entre autres gastro-intestinaux; risque relatif (RR) = 2,02; IC à 95% 1,81 à 2,26) et des événements cardio-vasculaires (critère d'évaluation combiné incluant entre autres infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral, mortalité cardiaque; RR = 1,40; IC à 95% 1,30 à 1,49). La durée du suivi était en moyenne de 3,5 ans. Cette augmentation du risque a été observée avec plusieurs AINS (célécoxib, diclofénac, ibuprofène) et avec les différents schémas antithrombotiques. Le risque de saignements était déjà augmenté de manière statistiquement significative lors de l'utilisation de courte durée d'un AINS (3 jours ou moins). Bien qu'une étude observationnelle présente des limites, certainement lorsque l'on se base sur des données de dossiers médicaux de patients qui n'ont pas été enregistrées en fonction de l'étude, cette étude montre que des AINS sont encore souvent utilisés chez des patients après un infarctus du myocarde (chez environ un tiers de ces patients), alors que les AINS sont à éviter chez ces patients. Cette mise en garde s'applique certainement aux coxibs, au diclofénac et à l'acéclofénac, mais comme discuté dans les Folia de septembre 2014, le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires ne peut être exclu pour aucun AINS.

1 [www.fagg-afinps.be/fr/binaries/DHPC%20Aceclofenac%20FR%20-%20Website\\_tcm291-255036.pdf](http://www.fagg-afinps.be/fr/binaries/DHPC%20Aceclofenac%20FR%20-%20Website_tcm291-255036.pdf)

2 *Pharmacoevidiol Drug Saf* 2014 ;23 :1128-38 (doi :10.1002/pds.3617)

3 *JAMA* 2015;313:805-14 (doi :10.1001/jama.2015.0809), avec un éditorial 801-2