

# Folia

## Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel  
Octobre 2009  
Volume 36  
Numéro 10

Bureau de dépôt:  
8400 Oostende Mail  
P209156

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne: mise à jour

> **p. 82**

Corticostéroïdes chez les jeunes enfants présentant des épisodes de wheezing d'origine virale

> **p. 85**

Courrier du lecteur: traitement antiagrégant en période périopératoire

> **p. 87**

Informations récentes

> **p. 88**

Apport en fer pendant la grossesse

> **p. 89**

Pharmacovigilance

- Formulaire de notification d'effets indésirables des inhibiteurs de la neuraminidase et du vaccin contre le virus pandémique de l'influenza H1N1

> **p. 89**

- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell d'origine médicamenteuse

> **p. 90**

En bref

- Suivi de la densité minérale osseuse pendant un traitement par un diphosphonate

> **p. 84**

- Antidépresseurs et risque de diabète de type 2

> **p. 86**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Chaque année, en automne, nous consacrons un article des Folia à l'usage des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne. Les données concernant l'usage des antibiotiques dans l'otite moyenne aiguë ne font que confirmer l'importance de limiter l'antibiothérapie dans les infections respiratoires aux indications bien établies. Une étude de suivi menée sur trois ans et demi révèle que le nombre de récurrences d'otite moyenne aiguë est plus élevé dans le groupe traité par des antibiotiques que dans le groupe placebo.

Il arrive que les jeunes enfants présentent un épisode de wheezing lors d'une infection virale. La place des corticostéroïdes est limitée dans ces cas-là aux jeunes enfants atopiques présentant également souvent un wheezing lorsqu'ils sont exposés à de la fumée de cigarette, de l'air froid ou lors d'un effort. Les corticostéroïdes ont également une place dans les cas graves de wheezing nécessitant une hospitalisation en soins intensifs. Dans les autres cas, l'usage de corticostéroïdes par voie orale ou inhalée n'est pas indiqué lors d'un épisode de wheezing secondaire à une infection virale.

La prise en charge en période périopératoire des patients recevant un traitement antiagrégant doit être évaluée en fonction du risque cardio-vasculaire du patient, de la présence ou non d'un stent coronarien et du risque d'hémorragies suite à l'intervention. Chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé, on interrompra dans certains cas le traitement antiagrégant à base de clopidogrel, tandis qu'on continuera à administrer de l'acide acétylsalicylique. Il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander systématiquement la substitution par d'autres médicaments antithrombotiques.

Concernant la pandémie par le nouveau virus de l'influenza H1N1 et les mises à jour de nos informations au sujet des vaccins contre le virus de l'influenza H1N1 pandémique et de l'usage des inhibiteurs de la neuraminidase, nous vous conseillons de consulter régulièrement la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web.

**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 (Université 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. Bouffiuou (Agence Fédérale des  
Médicaments et des Produits de Santé), P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens,  
F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Université Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre  
Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Université Gent),  
A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge), K. 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 Médica-  
ments 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.

## USAGE RATIONNEL DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS AIGUES DES VOIES RESPIRATOIRES EN PREMIERE LIGNE: MISE A JOUR

Cet article rapporte des données supplémentaires concernant l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. En cas d'otite moyenne aiguë, les antibiotiques ne sont généralement pas utiles à court terme, et de plus, ils seraient associés à un risque accru de récurrences à long terme. Lorsqu'en cas de rhinosinusite aiguë sévère, des antibiotiques s'avèrent nécessaires, les quinolones ne sont pas supérieures aux antibiotiques  $\beta$  lactames et doivent être réservées aux cas d'allergie IgE médiée à la pénicilline.

Sur base de publications récentes, cet article rapporte des données supplémentaires concernant l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires, sans toutefois apporter de changements de fond par rapport à ce que nous avons écrit précédemment dans les Folia [voir Folia d'octobre 2004, de septembre 2005, d'octobre 2006, d'octobre 2007 et d'octobre 2008].

### Otite moyenne aiguë

Il y a plusieurs années, une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de 240 enfants âgés de 6 mois à 2 ans, a montré que l'administration d'antibiotiques (amoxicilline 40 mg/kg/jour) n'entraîne qu'un faible bénéfice sur les symptômes d'otite moyenne aiguë évalués au 4<sup>ème</sup> jour du traitement; 7 à 8 enfants de cette tranche d'âge devaient être traités par l'amoxicilline par rapport au placebo pour améliorer les symptômes d'otite moyenne aiguë au 4<sup>ème</sup> jour chez un seul enfant de plus (NNT de 7 à 8) [*Brit Med J* 2000;320:350-4]. Vu cet effet modeste des antibiotiques, leurs effets indésirables et la faible incidence des complications de l'otite moyenne aiguë, la prescription systématique d'antibiotiques ne se justifie pas dans cette tranche d'âge [voir Folia de fé-

vrier 2001 et d'octobre 2004].

Les résultats d'une étude de suivi sur 3,5 ans, menée auprès de 168 participants sur les 240 inclus dans l'étude originale, ont été publiés récemment dans le *British Medical Journal* [2009;338;b2525]. Ces résultats montrent que le risque de récurrence d'otite moyenne aiguë est plus élevé dans le groupe ayant été traité par l'amoxicilline que dans le groupe placebo (63% versus 43%, différence de risque: 20% avec intervalle de confiance à 95% 5 à 35%).

Bien que cette étude de suivi présente certaines limites méthodologiques (p. ex. biais d'information possibles du fait que les données proviennent d'un questionnaire rempli par les parents), ces résultats apportent un argument supplémentaire en faveur d'un usage restrictif des antibiotiques dans l'otite moyenne aiguë.

D'après les recommandations de BAP-COC [via le Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire – éd. 2008<sup>1</sup>], des antibiotiques ne sont indiqués dans l'otite moyenne aiguë que dans les cas suivants.

- Enfants de moins de 6 mois: chez tous les enfants au moment du diagnostic.
- Enfants de 6 mois à 2 ans: en cas d'état général fort altéré ou en l'absence d'amélioration après 2 jours.

- Enfants de plus de 2 ans: en l'absence d'amélioration après 3 jours, en cas de récurrence dans les 12 mois ou en cas d'état général fort altéré.
- Patients avec un risque de complications (syndrome de Down, fente palatine, résistance générale amoindrie).
- En présence d'une otorrhée.

En ce qui concerne le choix de l'antibiotique, l'amoxicilline à une dose suffisamment élevée pour contrecarrer la résistance partielle de certaines souches de pneumocoques (75 à 100 mg/kg/jour) reste le premier choix. Bien que des données récentes indiquent une stabilisation voire même une régression des taux de résistance des pneumocoques à la pénicilline en Belgique (environ 9 à 10% en 2008), l'utilisation de doses élevées d'amoxicilline reste recommandée. En l'absence d'amélioration dans les 3 jours, la moitié de la dose totale d'amoxicilline doit être remplacée par l'association amoxicilline – acide clavulanique [voir Folia de septembre 2008]. Le céfuroxime est une alternative en cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée. Les macrolides et le co-trimoxazole ne sont pas recommandés vu le taux élevé de résistance des principales souches de pneumocoques responsables d'otite en Belgique. En cas d'allergie à la pénicilline IgE médiée chez un enfant avec un état général fort altéré, une hospitalisation s'impose.

### Rhinosinusite aiguë

En cas de rhinosinusite aiguë, les antibiotiques ne sont en général pas indiqués, sauf

chez les patients présentant une rhinosinusite sévère (douleur importante, fièvre, état général fort altéré). Dans ce cas, l'amoxicilline reste le premier choix. L'ajout de l'acide clavulanique n'est à envisager qu'en l'absence d'amélioration après 2 jours de traitement par l'amoxicilline seule. Le céfuroxime est une alternative en cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée. L'utilisation de quinolones dans la rhinosinusite aiguë doit être réservée aux cas d'allergie IgE médiée aux antibiotiques  $\beta$  lactames. L'attention a déjà été attirée précédemment dans les Folia sur le fait que les quinolones plus récentes telles que la lévofloxacine et la moxifloxacine ne sont pas des antibiotiques de premier choix dans le traitement de la rhinosinusite aiguë, vu le risque d'apparition de résistance et d'hépatotoxicité [voir Folia d'octobre 2007 et 2008]. Les résultats d'une méta-analyse d'études randomisées contrôlées montrent que les quinolones ne sont en outre pas plus efficaces que les antibiotiques  $\beta$  lactames dans le traitement de la rhinosinusite aiguë [CMAJ 2008;178:845-54].

### Toux aiguë

La toux aiguë en elle-même n'est pas une indication d'antibiothérapie, sauf lorsqu'elle est le symptôme d'une infection des voies respiratoires basses.

Il ressort d'une étude d'observation réalisée dans 13 régions européennes que la prescription d'antibiotiques en raison d'une toux aiguë repose davantage sur des habitudes de prescription que sur des facteurs

<sup>1</sup> Le «Guide des antibiotiques» est publié par le *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC), via [www.health.fgov.be/antibiotics](http://www.health.fgov.be/antibiotics), cliquez successivement à gauche sur «Pratique ambulatoire», puis à droite sur «Recommandations (HTML)»; la version imprimée peut être demandée à l'adresse suivante: BAPCOC, Eurostation bloc 2, Place Victor Horta 40 bte 10 à 1060 Bruxelles.

cliniques. Les résultats de cette étude indiquent par ailleurs que l'utilisation d'antibiotiques n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la guérison [*Brit Med J* 2009; 338: b2242]. Ces données renforcent l'opinion selon laquelle les antibiotiques ne sont pas utiles dans le traitement de la toux aiguë (sauf chez les patients immunodéprimés).

### Note

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, a évalué l'efficacité des probiotiques en prévention des symptômes de rhinite et des symptômes grippaux [*Pediatrics* 2009;124:e172]. Dans cette étude réalisée en Chine auprès de 326 enfants âgés de 3 à 5 ans, en crèche, l'administration journalière de probiotiques (soit *Lactobacillus acidophilus* seul, soit une association de *L. acidophilus* et de *Bifidobacterium ani-*

*malis*) pendant 6 mois, a entraîné une diminution statistiquement significative de l'incidence et de la durée de la fièvre, de la rhinorrhée et de la toux, ainsi qu'une réduction de la prescription d'antibiotiques. Sur 6 mois, les enfants traités étaient absents en moyenne 1,4 jours en moins par rapport aux enfants non traités. Il faut attirer l'attention sur le fait que cette étude sponsorisée par l'industrie pharmaceutique présente certaines limites, et que les résultats positifs de cette étude doivent être confrontés aux résultats négatifs ou nettement plus modestes observés dans d'autres études [entre autres dans *Pediatrics* 2005;115:5-9 avec une discussion dans *Minerva* 2006;5:13-4]. Pour le moment, il n'est donc pas prouvé que les probiotiques exercent un effet quelconque en prévention de la rhinite et de la grippe.

## En bref

- Une trop faible **densité minérale osseuse** (DMO) est un des critères diagnostiques d'ostéoporose, et représente un des facteurs décisifs lors de l'instauration ou non d'un traitement médicamenteux de l'ostéoporose à titre préventif ou thérapeutique. Un suivi régulier (p.ex. annuel) de la DMO se justifie-t-il aussi au cours des premières années suivant l'instauration d'un traitement médicamenteux, en particulier par un **diphosphonate**? On sait depuis longtemps qu'il n'y a pas de relation directe entre l'effet d'un traitement sur la DMO et l'effet sur le risque de fractures. De plus, il ressort d'une étude récente – une nouvelle analyse d'une étude randomisée contrôlée par placebo avec l'alendronate (étude FIT) –

que les mesures de la DMO présentent une variabilité intra-individuelle (« within-person variation ») beaucoup plus importante que la variabilité interindividuelle (« between-person variation ») [*Brit Med J* 2009;338:b2266, avec un éditorial b1276]. Un suivi annuel systématique de la DMO pendant les premières années suivant l'instauration d'un diphosphonate n'est donc pas suffisamment fiable pour juger de l'effet du traitement. Selon l'auteur de l'éditorial, l'argent dépensé pour les mesures de suivi pourrait être plus utile à d'autres fins. [A propos de l'ostéoporose, voir la Fiche de transparence « Médicaments dans l'ostéoporose » et Folia de juillet 2007 et de juillet 2008]

## CORTICOSTEROIDES CHEZ LES JEUNES ENFANTS PRESENTANT DES EPISODES DE WHEEZING D'ORIGINE VIRALE

Des études récentes réalisées chez de jeunes enfants présentant un épisode aigu de wheezing d'origine virale ne montrent aucun avantage à administrer à court terme des corticostéroïdes par voie orale ou des corticostéroïdes inhalés à doses élevées au moment de l'épisode de wheezing. Il n'est donc pas recommandé d'administrer systématiquement ces médicaments lors d'un épisode de wheezing; les corticostéroïdes par voie orale peuvent toutefois avoir une place chez l'enfant lorsque la sévérité de la crise nécessite une admission en soins intensifs, et chez les enfants atopiques présentant une crise aiguë de wheezing (surtout en cas de wheezing d'origine plurifactorielle).

Le wheezing (respiration sifflante) est un symptôme aspécifique, dû à une diminution du débit respiratoire au niveau d'un rétrécissement des voies respiratoires, et qui survient fréquemment chez les jeunes enfants. Dans bon nombre de cas, le facteur déclenchant est une infection virale. Les enfants chez lesquels une infection virale reste le seul facteur déclenchant, ne présentent souvent plus d'épisode de wheezing à partir de l'âge de 6 à 12 ans. Un certain nombre d'enfants ont toutefois un risque accru de développer de l'asthme à un âge plus avancé, surtout en présence de facteurs de risque tels qu'une constitution atopique; chez ces enfants, les épisodes de wheezing sont le plus souvent provoqués par divers facteurs tels que la fumée de cigarette, l'air froid, l'effort et/ou des infections. A propos de la place des corticostéroïdes inhalés dans le traitement des épisodes de wheezing chez les jeunes enfants, la conclusion d'un article paru dans les Folia de janvier 2007 était que le traitement pouvait s'avérer bénéfique d'un point de vue symptomatique chez certains enfants, mais qu'il était inutile d'instaurer un tel traitement dans l'espoir d'influencer le développement ou l'évolution de l'asthme à un âge plus avancé. Un traitement d'entretien par des corticostéroïdes inhalés est surtout indiqué en cas d'épisodes de wheezing graves, fréquents, et/ou persistants et lorsque

la probabilité de développer de l'asthme est grande (sur base de critères tels que l'atopie ou des antécédents familiaux d'asthme) [*Drug and Therapeutics Bulletin* 2007;45:17-20; [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)].

Trois études ont été publiées récemment en ce qui concerne l'usage des corticostéroïdes (par voie orale dans deux études, inhalés dans une étude) pendant une courte période au moment d'un épisode de wheezing provoqué par une infection virale; il s'agit d'études randomisées et contrôlées par placebo.

- La première étude (enfants âgés de 2 à 12 mois présentant un épisode de wheezing consécutif à une bronchiolite modérément sévère à sévère) examinait l'usage de dexaméthasone par voie orale (1 mg/kg en une prise unique) dans une unité de soins intensifs. Aucun bénéfice n'a pu être démontré en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (nécessité d'hospitalisation après observation pendant 4 heures dans l'unité de soins intensifs) ou les critères d'évaluation secondaires (fonction pulmonaire, durée d'hospitalisation). [*New Engl J Med* 2007;357:331-9, avec un éditorial 402-4 et une discussion dans *EBM* 2008;13:114]
- La deuxième étude (enfants âgés de 10 mois à 5 ans, hospitalisés en raison d'un épisode aigu léger à modérément sévère de wheezing d'origine virale) examinait la prednisolone

par voie orale (10 ou 20 mg, en fonction de l'âge) pendant 5 jours lors de chaque épisode. Aucun bénéfice n'a pu être démontré en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (durée de l'hospitalisation) ou les critères d'évaluation secondaires (p.ex. la dose de  $\beta_2$ -mimétique utilisée à l'hôpital ou à la maison, le risque d'une nouvelle hospitalisation en raison d'un épisode de wheezing dans le mois suivant). [*New Engl J Med* 2009;360:329-38]

- La troisième étude (enfants âgés de 1 à 6 ans présentant un épisode de wheezing d'origine virale) portait sur l'administration par inhalation de doses élevées de fluticasone (1,5 mg par jour) pendant maximum 10 jours lors de chaque épisode; le traitement médicamenteux était débuté par les parents à la maison. Un effet positif limité a été observé en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (nécessité d'administrer des corticostéroïdes par voie orale) et certains critères d'évaluation secondaires (durée des symptômes, nombre de jours d'utilisation des  $\beta_2$ -mimétiques). Sur une durée d'étude de 6 à 12 mois, pendant laquelle sont apparus en moyenne environ 9 épisodes de wheezing par enfant, un effet négatif sur la croissance staturale a été observé

(l'effet était comparable à l'effet d'un traitement pendant 1 an avec 200  $\mu$ g de fluticasone inhalée). Un effet négatif inattendu sur le poids a également été observé. [*New Engl J Med* 2009;360:339-53]

Selon l'auteur d'un éditorial s'y rapportant [*New Engl J Med* 2009;360:409-10], le rapport bénéfice/risque de l'usage de corticostéroïdes par voie orale lors d'un épisode de wheezing d'origine virale n'est pas favorable, du moins chez les enfants non atopiques. Selon l'auteur, les corticostéroïdes par voie orale peuvent toutefois avoir une place chez les jeunes enfants atopiques présentant un épisode aigu de wheezing (surtout en cas de wheezing d'origine plurifactorielle, c.-à-d. chez des enfants présentant un épisode de wheezing en réponse non seulement à une infection virale mais aussi à d'autres facteurs tels que la fumée de cigarette, l'air froid, l'effort) et chez les enfants chez lesquels le wheezing est tellement sévère qu'il nécessite une admission en soins intensifs. L'administration de corticostéroïdes inhalés à doses élevées, par intermittence lors d'un épisode de wheezing viral, ne peut pas être recommandée selon l'auteur.

Les nouvelles études ne modifient pas la conclusion des Folia de janvier 2007.

## En bref

- Certains médicaments peuvent être à l'origine d'une hyperglycémie et d'un diabète chez des personnes non diabétiques, le plus souvent en présence de facteurs de risque [voir Folia de février 2002]. Dans cet article des Folia, on attirait notamment l'attention sur le risque de diabète de type 2 observé avec certains antipsychotiques (en particulier la clozapine et l'olanzapine). Des données récentes provenant entre autres d'une étude de cohorte rétrospective suggèrent également un **risque accru de diabète de type 2 avec les antidépresseurs**, en cas d'utilisation

prolongée (plus de 24 mois) à des doses modérées à élevées (risque relatif 1,84; intervalle de confiance à 95% 1,35 à 2,52) [*Am J psychiatry* 2009;166:591-8]. Il n'apparaît pas clairement ici si cet effet varie d'un antidépresseur à l'autre ou d'une classe à l'autre, ni si cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Une des explications possibles pourrait être la prise de poids provoquée par les antidépresseurs, mais d'autres mécanismes ne peuvent être exclus. Les résultats d'une telle étude d'observation ne permettent cependant pas de tirer des conclusions définitives.

### TRAITEMENT ANTIAGREGANT EN PERIODE PERIOPERATOIRE

Un lecteur nous a demandé ce qu'il convient de faire chez un patient traité par le clopidogrel et qui doit subir une intervention chirurgicale. La prise en charge du traitement antiagrégant dans ce contexte n'est pas simple, surtout chez les patients porteurs d'un stent coronarien, et elle implique de mettre en balance le risque hémorragique lié à l'intervention chirurgicale et le risque de thrombose du stent. Cet article résume, sur base de quelques publications récentes [*Chest* 2008;133:299-339; *Circulation* 2007;115:813-8; *Heart* 2009;95:1303-8], les principales recommandations en ce qui concerne la prise en charge du traitement antiagrégant en période périopératoire [voir aussi Folia de janvier 2008].

#### Traitement antiagrégant en cas d'intervention chirurgicale programmée (non urgente)

- *Patients avec un risque cardio-vasculaire élevé*

- Patients sans stent coronarien: chez ces patients, il est recommandé de poursuivre le traitement par l'acide acétylsalicylique et d'arrêter le clopidogrel au moins 5 jours (de préférence 10 jours) avant l'intervention. Après l'intervention, le clopidogrel doit être repris en principe le plus rapidement possible; en fonction du risque, il convient d'administrer à nouveau une dose de charge de 150 à 300 mg.
- Patients porteurs d'un stent coronarien: chez ces patients, le risque de thrombose est très élevé en cas d'interruption (même partielle) du traitement antiagrégant. Il est dès lors recommandé de ne pas interrompre le traitement antiagrégant par l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel pendant les 6 premières semaines suivant la mise en place d'un stent métallique (*bare metal stent* ou BMS) et pendant les 12 premiers mois suivant la mise en place d'un stent médicamenteux (*drug eluting stent* ou DES), et de postposer si possible l'intervention. Si l'inter-

vention chirurgicale ne peut pas être postposée et que le clopidogrel doit quand même être arrêté en raison du risque hémorragique élevé, il est alors conseillé de poursuivre au moins la prise d'acide acétylsalicylique et de reprendre le clopidogrel le plus rapidement possible après l'intervention avec une dose de charge de 300 à 600 mg. Il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander systématiquement un traitement de substitution par d'autres médicaments antithrombotiques tels que l'héparine, les inhibiteurs de la thrombine, les antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa.

- *Patients avec un faible risque cardio-vasculaire*

Chez ces patients, il est généralement recommandé d'interrompre la prise d'acide acétylsalicylique ou de clopidogrel 7 à 10 jours avant l'intervention et de reprendre le traitement antiagrégant 24 heures après l'intervention pour autant que l'hémostase soit contrôlée.

#### Traitement antiagrégant en cas d'intervention chirurgicale urgente

Aucun médicament ne peut contrecarrer l'effet antithrombotique des antiagrégants, et seule une transfusion de plaquettes permet alors de restaurer l'hémostase.

- La *transfusion de plaquettes à titre préventif* avant une intervention chirurgicale urgente n'est toutefois pas recommandée vu l'absence de données concernant l'efficacité et l'innocuité.
- En cas d'*hémorragie grave*, la transfusion de plaquettes s'avère souvent nécessaire. L'administration de médicaments antihémorragiques tels que la vasopressine ou l'acide tranexamique peut être une alternative à la transfusion de plaquettes, mais vu leur risque thrombogène, ces médicaments ne devraient être utilisés qu'en présence d'une hémorragie mettant la vie en danger.

- Chapitre 5.3.1.5. L'**abatacept** (**Orencia**®▼, disponible depuis juillet 2009) est un nouvel immunosuppresseur proposé, toujours en association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde sévère chez l'adulte, après échec des médicaments classiques (parmi lesquels au moins un inhibiteur du TNF). Pour plus de détails, voir le communiqué du 31/07/09 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web.
- Chapitre 5.4.1. Tout comme la morphine par voie orale, la **morphine par voie parentérale** fait maintenant aussi l'objet d'un remboursement (en catégorie b). Il s'agit de la Morphine HCL® (Denolin) amp. i.m. - i.v. - perf.- s.c. 10 x 20 mg/1ml (situation au 01/09/09).
- Chapitre 5.4.2. La nouvelle association **oxycodone + naloxone** (**Targinact**®▼, une préparation à libération prolongée, disponible depuis juillet 2009) est proposée dans les douleurs nécessitant un traitement par des analgésiques morphiniques. La naloxone est ajoutée afin de contrecarrer, par un effet local au niveau des récepteurs intestinaux, la constipation causée par l'oxycodone, mais il n'est pas prouvé que cette association ait un avantage par rapport à une association d'un analgésique morphinique avec un traitement laxatif optimal. Pour plus de détails, voir le communiqué du 31/07/09 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web.
- Chapitre 5.5. Une spécialité à base de **naloxone** (**Naloxon**®), un antagoniste morphinique, est à nouveau disponible depuis juillet 2009.
- Chapitre 7.3.9.5. La **quinagolide** (**Norprolac**®▼, disponible depuis juillet 2009) est un nouvel agoniste dopaminergique utilisé dans l'hyperprolactinémie. Ses propriétés sont comparables à celles de la bromocriptine, mais des réactions fibrotiques paraissent peu probables vu que la quinagolide n'est pas un dérivé de l'ergot.
- Chapitre 9.2.2.9. L'**éculizumab** (**Soliris**®▼, disponible depuis juillet 2009) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé, proposé dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, une maladie très rare. Il s'agit d'un médicament orphelin.
- Chapitre 10.2.3.3. L'**azacitidine** (**Vidaza**®▼, disponible depuis septembre 2009) est un antitumoral de la famille des analogues de la pyrimidine. Il est proposé dans le traitement de certaines formes de leucémie. Il s'agit d'un médicament orphelin.
- Chapitre 10.7. Le **lapatinib** (**Tyverb**®▼, disponible depuis septembre 2009) est un inhibiteur de la tyrosine kinase, proposé dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastasé avec surexpression de la protéine HER-2. Parmi les effets indésirables, un syndrome mains-pieds et une atteinte pulmonaire interstitielle sont également rapportés.

### Note

- Contrairement à ce qui était annoncé dans l'article « Influenza 2009 - 2010 » dans les Folia d'août 2009, le vaccin contre la grippe saisonnière Intanza® ne sera pas commercialisé.
- La rubrique "Informations récentes" dans les Folia de juillet 2009 mentionnait l'Adrenaline Denolin® comme spécialité disponible: ce n'est pas le cas. Par ailleurs, la spécialité Adrenaline (tartrate) Sterop® a été omise par erreur. Il existe donc actuellement trois spécialités à base d'épinéphrine: Epipen® (amp. ser. à usage unique) et Adrenaline (tartrate) Sterop® (amp.) contiennent 1 mg d'épinéphrine/ml; Adrenaline (HCl) Sterop® contient 0,8 mg d'épinéphrine/ml. Nous rappelons l'importance de vérifier la posologie correcte avant usage.

## APPORT EN FER PENDANT LA GROSSESSE

Pendant la grossesse, un apport en fer n'est pas indiqué en cas d'anémie de dilution physiologique, mais uniquement chez les femmes enceintes présentant une anémie ferriprive.

Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, nous signalons qu'un apport en fer n'est pas indiqué en cas de grossesse normale, c'est-à-dire chez les femmes enceintes non anémiques. C'est également la conclusion d'un article paru dans *La Revue Prescrire* [2009;29:350-2]. Un apport en fer n'est pas indiqué en cas d'anémie de dilution physiologique chez la femme enceinte, il l'est uniquement chez les femmes enceintes présentant une anémie ferriprive. Une anémie ferriprive est en effet associée à un risque accru de faible poids de naissance ou de naissance prématurée. On parle d'anémie chez la femme enceinte lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/100 ml pendant le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> trimestre ou inférieur à 10,5 g/100 ml pendant le 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (il s'agira pratiquement toujours d'une anémie ferriprive). Lorsque les valeurs se situent à la limite de la normale, l'indication d'un apport en fer est relative, et la décision dépendra de la

présence éventuelle de symptômes (p. ex. on prescrira plus rapidement du fer à une femme avec un taux d'hémoglobine de 11g/100 ml qui se plaint de fatigue).

En ce qui concerne l'apport en fer chez les femmes enceintes sans anémie ferriprive, les données disponibles montrent que l'apport en fer a un effet sur des critères d'évaluation intermédiaires (taux de fer ou d'hémoglobine p.ex.), mais elles n'apportent aucune preuve en faveur d'un effet positif sur des critères d'évaluation tels que l'incidence des césariennes, des naissances prématurées, des faibles poids à la naissance ou des enfants morts-nés. Il a été suggéré que le fait d'atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 13 g/100 ml par un apport en fer chez les femmes non anémiques pourrait avoir des effets néfastes tels qu'un faible poids à la naissance, mais cela reste à confirmer [Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, issue 3. Art. No.: CD004736. DOI:10.1002/14651858. CD004736.pub2.].

### Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

#### FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE ET DU VACCIN CONTRE LE VIRUS PANDEMIQUE DE L'INFLUENZA H1N1

L'importance de notifier les effets indésirables qui seront observés avec le vaccin pandémique contre le virus de l'influenza H1N1 et les inhibiteurs de la neuraminidase oseltamivir et zanamivir a déjà été soulignée dans les Folia de septembre 2009. Il est surtout important de rapporter les effets indésirables graves ou pour lesquels on ne retrouve pas d'information ainsi que les effets indésirables observés chez des patients appartenant à des

groupes particuliers (enfants, femmes enceintes ou allaitantes, patients immunodéprimés). Afin de faciliter la notification de ces effets indésirables, vous trouverez dans ce numéro un formulaire spécifique. Ce formulaire est également disponible sur le site Web de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé ([www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique «influenza»), sur celui du CBIP (page d'accueil) et via [www.influenza.be](http://www.influenza.be)

## SYNDROMES DE STEVENS-JOHNSON ET DE LYELL D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell se caractérisent par des lésions bulleuses, un décollement de la peau, une atteinte des muqueuses, de la fièvre et une détérioration de l'état général. Ces affections sont associées à un taux de mortalité important. Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell sont des variantes d'une même maladie, et se distinguent par la surface de la peau atteinte: < 10% pour le syndrome de Stevens-Johnson et > 30% pour le syndrome de Lyell; on parle de forme intermédiaire lorsque le décollement atteint 10 à 30% de la surface corporelle.

Dans la plupart des cas, ces syndromes ont sans doute une origine médicamenteuse mais d'autres causes ont aussi été suggérées: p.ex. une infection par le VIH, par le virus de l'Herpès ou par *Mycoplasma pneumoniae*, la radiothérapie, le lupus érythémateux disséminé.

Une étude cas-témoins réalisée en Europe entre 1997 et 2001 a tenté de savoir quels médicaments peuvent provoquer un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (étude EuroSCAR, *Journal of Investigative Dermatology* 2008;128:35-44). Un risque élevé a été observé avec

les médicaments suivants: allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens du groupe des oxicams, carbamazépine, cotrimoxazole et sulfamidés antibactériens, lamotrigine, névirapine, phénobarbital, phénytoïne et sufasalazine. Les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell surviennent généralement rapidement (4 à 28 jours) après le début du traitement.

Sur base des données de l'étude EuroSCAR et d'une autre étude, l'étude SCAR, le risque de syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell a également été évalué chez les enfants de moins de 15 ans [*Pediatrics* 2009;123:297-4]. Un risque élevé a été trouvé avec les médicaments suivants: carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital et sulfamidés antibactériens. Un risque accru a aussi été constaté avec le paracétamol mais, selon les auteurs, il serait plutôt dû au fait que du paracétamol était administré lors de l'apparition des premiers symptômes (douleur, fièvre) d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell.

En cas de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, le médicament suspecté doit être arrêté le plus rapidement possible, ce qui permet d'améliorer le pronostic vital.

