

Folia

Pharmacotherapeutica

Traitement des infections à
Chlamydia trachomatis

> **p. 73**

Bon à savoir: méta-analyse sur
les sartans et le risque de cancer:
que signifient les résultats ?

> **p. 74**

Etude ACCOMPLISH: résultats
concernant les critères
d'évaluation rénaux

> **p. 75**

En bref: acide acétylsalicylique en
prévention primaire des accidents
cardio-vasculaires chez les
patients diabétiques.

> **p. 76**

Fausses couches à répétition:
pas de preuves d'efficacité des
antithrombotiques

> **p. 77**

En bref
Fibrillation auriculaire

> **p. 78**

Huile de menthe poivrée en
magistrale dans le syndrome de
l'intestin irritable

> **p. 78**

Informations récentes juillet 2010

> **p. 79**

Pharmacovigilance: effets
indésirables liés à des erreurs
de médication

> **p. 81**

Périodique mensuel
Septembre 2010
Volume 37
Numéro 9

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Les infections à *Chlamydia trachomatis* touchent 5% de la population jeune et sexuellement active, ce qui en fait l'infection sexuellement transmissible (IST) d'origine bactérienne la plus fréquente. Son évolution est souvent asymptomatique. L'infection guérit généralement spontanément, mais des complications graves et des séquelles sont possibles, surtout chez les femmes. Ce numéro des Folia aborde le traitement des infections non compliquées pendant et en dehors d'une grossesse, ainsi que le traitement du partenaire.

Chez de nombreux patients atteints d'une fibrillation auriculaire et présentant peu ou pas de symptômes, le ralentissement de la réponse ventriculaire constitue un bon traitement de premier choix. Des données récentes ont révélé qu'il n'est pas nécessaire de viser une fréquence cardiaque de repos inférieure à 80 par minute, mais qu'un ralentissement moins prononcé est aussi efficace et plus facilement réalisable. Vous trouverez plus de détails à ce sujet dans le présent numéro des Folia.

Pratiquement tous les traitements médicamenteux sont associés à des effets indésirables. L'attention est attirée dans ce numéro sur quelques exemples d'effets indésirables dus à des erreurs de traitement médicamenteux.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: 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, 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 (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 (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université 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, M.L. Bouffiuox (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens,
F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit 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 Médicaments
et des Produits de Santé (AFMPS)

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

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

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

TRAITEMENT DES INFECTIONS A CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Les infections à *Chlamydia trachomatis* non compliquées sont en principe faciles à traiter. Cet article discute du choix de l'antibiotique en dehors d'une grossesse et chez les femmes enceintes. Le partenaire doit également être traité. Il est préférable d'éviter les contacts sexuels pendant le traitement et durant les 7 jours suivants.

L'infection à *Chlamydia trachomatis* (sérotypes D-K) est l'infection sexuellement transmissible (IST) bactérienne la plus fréquemment diagnostiquée partout dans le monde, et également en Belgique. L'évolution de l'infection est souvent asymptomatique ou légèrement symptomatique (entre autres urétrite, cervicite) mais elle s'accompagne parfois de complications potentiellement graves (*pelvic inflammatory disease* p.ex.). Les infections en période de grossesse sont associées entre autres à une rupture prématurée de la poche des eaux, à une naissance prématurée et à un petit poids de naissance; la bactérie *Chlamydia* peut également être transmise au moment de la naissance.

Le lymphogranulome vénérien, une IST provoquée par un type particulier de *Chlamydia* (les sérotypes L1, L2 et L3 de *Chlamydia trachomatis*), est une infection généralisée qui nécessite une prise en charge spécifique qui n'est pas abordée ici. La meilleure façon de dépister les infections à *Chlamydia* fait l'objet de controverses, et n'est pas abordée non plus dans le présent article. Nous vous renvoyons pour cela aux recommandations de *Domus Medica (Huisarts Nu*, mai 2004; 33(4); (www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/chlamydia_ab.pdf).

Quelques détails sont donnés ici au sujet du traitement. Cela vaut aussi pour le partenaire.

- En dehors d'une grossesse, un traitement par l'azithromycine (prise unique de 1 g)

ou par la doxycycline (200 mg p.j. en 2 prises durant 7 jours) est efficace.

- Chez les femmes enceintes, un traitement par l'érythromycine (2 g p.j. en 4 prises durant 7 jours ou 1 g p.j. en 2 prises durant 14 jours), par l'amoxicilline (1,5 g p.j. en 3 prises pendant 7 jours) ou par l'azithromycine (prise unique de 1 g) est proposé. [N.d.l.r.: en ce qui concerne l'érythromycine, il existe des suspicions d'un risque accru de malformations cardio-vasculaires chez le fœtus en cas d'administration en début de grossesse; on ne dispose que de très peu de données en ce qui concerne l'usage de l'azithromycine en période de grossesse.] Des doutes existent quant à l'efficacité de l'amoxicilline: des études *in vitro* suggèrent que l'amoxicilline n'induit pas l'éradication de *Chlamydia trachomatis* et que l'infection pourrait dès lors persister et réapparaître ultérieurement.

Il est préférable d'éviter les contacts sexuels pendant le traitement et durant les 7 jours suivants, afin d'éviter une réinfection ou une propagation.

Pour autant que le traitement et les recommandations visant à éviter les réinfections aient été bien suivis, il n'est pas recommandé de confirmer la guérison après le traitement ("test-of-cure"), sauf s'il s'agit de femmes enceintes ayant été traitées par l'érythromycine (la diminution des taux d'érythromycine consécutive à une

augmentation de la clairance hépatique en période de grossesse peut diminuer l'efficacité).

Il n'est pas clair jusqu'à quelle période doit remonter la recherche et le traitement des partenaires du cas-index. Si le cas-index est asymptomatique, certaines instances recommandent une période de 6 mois (si l'intervalle entre les derniers rapports sexuels et le diagnostic est de plus de 6 mois, il ne s'agira

que du dernier partenaire); si le cas-index est symptomatique, on recommande de traiter le(s) partenaire(s) du mois précédent.

Quelques références

Kalwij S et Baraitser P. Screening and treatment of Chlamydia trachomatis infections. *British Medical Journal* 2010;340:c1915

Chlamydia (uncomplicated, genital). *Clinical Evidence* 2010;04:1607 (recherche jusqu'à septembre 2009)

Bon à savoir

META-ANALYSE SUR LES SARTANS ET LE RISQUE DE CANCER: QUE SIGNIFIENT LES RESULTATS?

[Déjà paru dans la rubrique «Bon à savoir» sur notre site Web le 22/06/10]

Sur base d'études expérimentales et cliniques, on se pose des questions quant à l'éventualité que les sartans favoriseraient l'apparition du cancer. C'est pourquoi une méta-analyse de plusieurs études randomisées a été réalisée. Les résultats récemment publiés révèlent une légère augmentation de l'incidence du cancer avec les sartans par rapport aux groupes témoins: 7,2% contre 6,0%; risque relatif de 1,08, avec un intervalle de confiance à 95% de 1,01 à 1,15 [*The Lancet Oncology* 2010;11:627-36, avec un éditorial 605-6]. Ces résultats ne permettent pas de tirer des conclusions quant à un lien causal et doivent être considérés comme un signal incitant à davantage de recherches. L'aug-

mentation du risque était faible et à la limite de la signification statistique. Aucune des études incluses n'avait été menée dans le but d'étudier le risque de cancer. Il n'a pas été possible de comparer les sartans entre eux et il n'est dès lors pas possible non plus de déterminer s'il s'agit d'un effet de classe.

En attendant des recherches plus avancées, l'auteur de l'éditorial se rapportant à l'analyse confirme la place des sartans dans la prise en charge des affections cardio-vasculaires: il est recommandé d'utiliser les sartans lorsqu'un IECA est indiqué mais n'est pas supporté. C'est également le message qui figure dans le Répertoire Commenté des Médicaments.

ETUDE ACCOMPLISH: RESULTATS CONCERNANT LES CRITERES D'EVALUATION RENAUX

Dans les Folia de janvier 2009, nous avons rapporté les résultats de l'étude ACCOMPLISH, une étude randomisée portant sur le traitement de l'hypertension dans une population à risque élevé, en ce qui concerne des critères d'évaluation cardio-vasculaires. Les résultats concernant les critères d'évaluation rénaux ont été publiés récemment, et montrent un bénéfice en faveur de l'association bédazépril + amlodipine par rapport à l'association bédazépril + hydrochlorothiazide, sur "la progression des affections rénales chroniques". Selon l'éditorial se rapportant à l'étude, ce bénéfice est cependant plutôt la conséquence d'effets hémodynamiques réversibles et non d'une différence au niveau de l'effet rénoprotecteur à long terme.

Les Folia de janvier 2009 ont rapporté les résultats de l'étude ACCOMPLISH concernant les critères d'évaluation cardio-vasculaires. Pour rappel, l'étude ACCOMPLISH est une étude randomisée sur le traitement de l'hypertension dans une population à risque élevé (en raison entre autres d'antécédents d'accidents cardio-vasculaires). L'association bédazépril (20 mg p.j.) + amlodipine (5 mg p.j.) a été comparée à l'association bédazépril (20 mg p.j.) + hydrochlorothiazide (12,5 mg p.j.). L'étude a été interrompue prématurément (suivi de trois ans en moyenne) en raison du bénéfice de l'association bédazépril + amlodipine sur le critère d'évaluation cardio-vasculaire primaire combiné.

Les résultats de l'étude ACCOMPLISH concernant les critères d'évaluation rénaux ont été publiés récemment [*The Lancet* 2010;375:1173-81, avec un éditorial 1140-2]. La « progression des affections rénales chroniques » constituait un critère d'évaluation secondaire spécifié au préalable, et était défini comme suit: « doublement de la créatininémie ou apparition d'une insuf-

fisance rénale terminale (débit de filtration glomérulaire < 15 ml/min/1,73 m² ou nécessitant une dialyse) ». A l'arrêt de l'étude, l'incidence de « la progression des affections rénales chroniques » était significativement moins élevée avec l'association bédazépril + amlodipine qu'avec l'association bédazépril + hydrochlorothiazide: 2% contre 3,7% (risque relatif de 0,52; intervalle de confiance à 95% de 0,41 à 0,65). Selon les investigateurs, l'association bédazépril + amlodipine est donc à préférer à l'association bédazépril + hydrochlorothiazide comme traitement antihypertenseur initial.

Selon les auteurs de l'éditorial se rapportant à cette étude, celle-ci ne permet pas de tirer une telle conclusion. La différence entre les deux groupes s'explique uniquement par une différence d'effet sur la créatininémie (le taux de créatinine sérique était doublé chez deux fois plus de patients dans le groupe bédazépril + hydrochlorothiazide que dans le groupe bédazépril + amlodipine); il n'y avait pas de différence au niveau de l'incidence des « affections rénales terminales », une composante du critère d'évaluation qui est cliniquement

plus pertinente que la créatininémie. Cette régression temporaire du débit de filtration glomérulaire s'explique probablement par des effets hémodynamiques aigus mais réversibles du diurétique. L'effet rénoprotecteur à long terme n'est probablement pas différent.

Cette analyse complémentaire de l'étude ACCOMPLISH ne modifie pas les recommandations dans le Répertoire Commenté des Médicaments: un diurétique thiazidique constitue un premier choix en cas d'hypertension non compliquée. Certaines caractéristiques du patient ont pour conséquence qu'on doit avoir recours dès le début à un médicament d'une autre classe d'antihypertenseurs ayant un effet positif avéré sur la morbidité et la mor-

talité (IECA, sartans, antagonistes du calcium et β -bloquants); ainsi, un IECA ou un sartan constitue un bon premier choix chez les patients hypertendus et souffrant d'affections rénales chroniques. La baisse de tension est toutefois probablement plus importante que les propriétés du (ou des) médicament(s) avec le(s)quel(s) on l'obtient. De plus, il n'est pas prouvé que débiter un traitement antihypertenseur par une association d'antihypertenseurs de classes différentes offre un avantage chez les patients hypertendus sans co-morbidité, et si l'on décide d'administrer une association, aucune donnée ne permet de considérer une association comme supérieure aux autres.

En bref

- De nouvelles données ont été publiées récemment concernant la place de **l'acide acétylsalicylique en prévention primaire des accidents cardio-vasculaires chez les patients diabétiques**, c.-à-d. en prévention de la morbidité et de la mortalité chez les patients diabétiques sans affections vasculaires connues. Le Répertoire Commenté des Médicaments 2010 mentionne à ce sujet: "La place de l'acide acétylsalicylique en prévention cardio-vasculaire primaire chez les patients diabétiques n'est pas claire." Cet avis repose entre autres sur les résultats de l'étude POPADAD et de l'étude JPAD [voir Folia de février 2009]. Les doutes quant à l'utilité de l'acide acétylsalicylique en prévention primaire chez

les patients diabétiques ont encore été renforcés récemment par la publication d'une méta-analyse [*Brit Med J* 2009;339:b4531]. Un document de consensus de l'*American Diabetes Association*, de l'*American Heart Association* et de l'*American College of Cardiology Foundation* [*J Am Coll Cardiol* 2010;55:2878-86, avec également une publication dans *Diabetes Care* et *Circulation*] a été publié en juin 2010. Selon ce consensus, l'acide acétylsalicylique est encore recommandé en prévention primaire chez les patients diabétiques présentant au moins un facteur de risque supplémentaire (tel que tabagisme, hypertension), mais ne l'est plus systématiquement chez tous les patients diabétiques.

FAUSSES COUCHES A REPETITION: PAS DE PREUVES D'EFFICACITE DES ANTITHROMBOTIQUES

Chez les femmes enceintes ayant eu plusieurs fausses couches, un traitement antithrombotique est parfois instauré dans l'espoir de diminuer le risque d'une nouvelle fausse couche. Dans une étude randomisée récente contrôlée par placebo et menée dans cette population de femmes, aucun bénéfice n'a été démontré avec l'acide acétylsalicylique (en association ou non à la nadroparine) sur le nombre d'enfants nés vivants. Des études supplémentaires s'avèrent nécessaires avant d'appliquer systématiquement un traitement antithrombotique dans cette indication.

Un traitement antithrombotique est fréquemment recommandé chez les femmes enceintes ayant fait plusieurs fausses couches, dans l'espoir de diminuer le risque d'une nouvelle fausse couche. Cette recommandation repose sur plusieurs constats: le lien entre les fausses couches à répétition et la thrombophilie (c.-à-d. la prédisposition, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse), l'efficacité du traitement antithrombotique dans le syndrome des antiphospholipides (une forme acquise de la thrombophilie), et l'innocuité de l'acide acétylsalicylique et des héparines de bas poids moléculaire en période de grossesse. Il n'y a pas de preuves issues d'études randomisées démontrant un bénéfice d'un traitement antithrombotique dans cette population de femmes en termes d'augmentation du nombre d'enfants nés vivants. Une étude randomisée récente contrôlée par placebo, menée aux Pays-Bas (étude ALIFE), fournit maintenant davantage de données. L'étude a été menée auprès de 364 femmes ayant eu 2 fausses couches ou plus par le passé, désirant une grossesse ou enceintes de 6 semaines maximum au début de l'étude. Le traitement était le suivant:

- soit un placebo;
- soit l'acide acétylsalicylique à raison de 80 mg p.j.;
- soit l'acide acétylsalicylique à raison de 80 mg p.j. auquel était ajouté la nadropa-

rine (2.850 UI p.j.) dès qu'une grossesse viable (minimum 6 semaines) était constatée à l'échographie.

Le placebo ou l'acide acétylsalicylique était poursuivi jusqu'à 36 semaines de grossesse; la nadroparine était poursuivie jusqu'au début du travail.

L'étude a été interrompue lors d'une deuxième analyse intérimaire, étant donné qu'il n'y avait aucune différence entre les trois groupes en ce qui concerne le nombre d'enfants nés vivants (critère d'évaluation primaire; ce nombre variait de 51 à 57% dans les 3 groupes) et que l'on ne s'attendait pas à obtenir une différence en poursuivant l'étude.

Il n'y avait pas non plus de différence au niveau de l'incidence des fausses couches, de la mortalité fœtale intra-utérine ou des complications obstétricales telles que la pré-éclampsie ou les naissances prématurées (critères d'évaluation secondaires). Même chez les femmes présentant une thrombophilie héréditaire (16% des femmes incluses, généralement due à une mutation du facteur V de Leiden), aucun bénéfice n'a été constaté en faveur du traitement antithrombotique, mais la puissance statistique de l'étude était pour cela insuffisante.

Selon l'auteur de l'éditorial se rapportant à l'étude, il paraît clair qu'un traitement antithrombotique ne doit pas être instauré sys-

tématiquement chez les femmes présentant des fausses couches à répétition inexpliquées; il est toutefois ajouté que des études supplémentaires sont souhaitables chez les femmes ayant eu au moins trois fausses couches par le passé, ainsi que chez les femmes présentant une thrombophilie.

Références

- Greer IA. Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? *New Engl J Med* 2010;362:1630-1
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, Hutten BA, Verhoeve HR et al. Aspirin plus heparin or aspirine alone in women with recurrent miscarriage. *New Engl J Med* 2010;362:1586-96

En bref

- Dans la **fibrillation auriculaire**, un ralentissement médicamenteux de la réponse ventriculaire peut être proposé comme traitement de premier choix chez les patients présentant une fonction hémodynamique stable et peu ou pas de symptômes. Dans ce cas, il est classiquement recommandé de viser une fréquence cardiaque de 70-90/min au repos et de 110-130/min à l'effort, en se basant sur l'hypothèse qu'une faible fréquence cardiaque entraînerait moins de symptômes et une meilleure fonction cardio-vasculaire [voir Folia de janvier 2004 ainsi que la Fiche de transparence « Prise en charge de la fibrillation auriculaire »]. Une étude randomisée récente (RACE II) a comparé les effets d'un **ralentissement plus prononcé ou moins prononcé de la fréquence ventriculaire** chez 614 patients en fibrillation auriculaire permanente; les médicaments utilisés à cette fin étaient des β -bloquants, des antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines et la digoxine. Les résultats après deux ans de suivi révèlent qu'un ralentissement moins prononcé de la fréquence cardiaque (< 110 /min au repos) est aussi efficace qu'un ralentissement plus prononcé de la fréquence cardiaque (< 80 /min au repos et < 110 /min lors d'un effort modéré) en termes de mortalité et de complications cardio-vasculaires (y compris l'insuffisance cardiaque) et qu'il est plus facile à obtenir. [*N Engl J Med* 2010;362:1363-73 avec un éditorial 1439-41]

- Dans l'article paru dans les Folia de novembre 2009 à propos de l'**intestin irritable**, il était mentionné entre autres que l'administration d'**huile de menthe poivrée** (sous forme de capsules entériques à 0,2 ou 0,4 ml, 3 fois par jour) est efficace pour soulager les symptômes. Plusieurs pharmaciens nous ont posé la question de savoir comment incorporer l'huile de menthe poivrée **en magistrale** dans des capsules entériques. La méthode la plus simple consiste à instiller l'huile de menthe poivrée goutte à goutte dans chaque capsule, après avoir calculé le nombre de gouttes correspondant au volume d'huile de menthe poivrée prescrit (densité de l'huile de menthe poivrée 0,91 g/ml), puis d'y ajouter une matière de charge adsorbante et de recouvrir d'un enrobage gastrorésistant. Pour plus de détails concernant le mode de préparation, nous renvoyons à la boîte à questions du Laboratoire de Technologie Pharmaceutique et Biopharmacie (KULeuven), voir <http://134.58.19.21/cgi-bin/pharbio/vrboxnr.cgi?1068> (pour la traduction en français, cliquer en haut à droite sur "français"). Entretemps, un supplément alimentaire (Tempocol®) à base d'huile de menthe poivrée sous forme de capsules entériques est disponible (le prix de vente pour 60 capsules entériques contenant 0,2 ml d'huile de menthe poivrée est de € 21,79 en préparation magistrale, et de € 14,95 comme supplément alimentaire).

INFORMATIONS RECENTES JUILLET 2010

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) peuvent être consultés via www.afmips.be, cliquer à droite sur « Notices et Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) »

- **Agomélatine (Valdoxan®▼**; chapitre 6.3.6.)
(Texte légèrement modifié par rapport au « Bon à savoir » publié le 13.07.10 sur notre site Web.)

Positionnement

L'agomélatine est un antidépresseur présentant un nouveau mode d'action: il n'inhibe pas la recapture de la noradrénaline ou de la sérotonine, mais il exerce un effet agoniste sur les récepteurs de la mélatonine et un effet antagoniste au niveau de certains récepteurs sérotoninergiques. Les résultats des études concernant son efficacité ne sont pas univoques, et il n'est pas clair dans quelle mesure les différences de mécanisme d'action donnent lieu à des avantages ou des inconvénients cliniquement significatifs. Selon le Comité des médicaments à usage humain (CHMP, novembre 2008) de l'EMA, les bénéfices de l'agomélatine en termes de traitement de la dépression pourraient être inférieurs à ceux observés avec d'autres antidépresseurs. Tenant compte en outre des incertitudes quant à son innocuité, l'agomélatine n'est pas un médicament de premier choix dans le traitement de la dépression.

Indication

- Troubles dépressifs majeurs chez l'adulte.

Contre-indication

- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Céphalées, vertiges, somnolence, insomnie.

- Troubles gastro-intestinaux et hépatiques.
- Eruptions cutanées, parfois graves.

Interactions

- L'agomélatine est métabolisée par des isoenzymes CYP (surtout le CYP1A2) avec possibilité d'interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs (voir tableau dans l'Introduction du Répertoire).
- La prise simultanée d'alcool est déconseillée.

Précautions particulières

- Un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers.
- La prudence s'impose chez les personnes âgées vu le peu de données.

Posologie

La posologie proposée est de 25 à 50 mg par jour en une prise.

Etudes

Les résultats des études concernant l'efficacité de l'agomélatine dans le traitement de la dépression ne sont pas univoques. Sur sept études à court terme contrôlées par placebo, une efficacité n'a été observée que dans trois d'entre elles. En prévention des rechutes, deux études randomisées contrôlées par placebo ont également donné des résultats contradictoires. Dans les études actuellement disponibles ayant comparé

l'agomélatine à d'autres antidépresseurs, l'efficacité antidépressive n'était pas le critère d'évaluation principal et la signification clinique des effets observés sur les critères d'évaluation secondaires n'est pas toujours claire. Aucune efficacité n'a été démontrée chez les personnes âgées.

- Le **liraglutide (Victoza®▼)**; chapitre 7.4.6.1.) est, comme l'exénatide, un incrétinomimétique ou analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Le liraglutide est enregistré pour le traitement du diabète de type 2 (1) en association à la metformine ou à un sulfamidé hypoglycémiant (bithérapie) ou (2) en association à la metformine + sulfamidé hypoglycémiant ou à la metformine + glitazone (trithérapie). Le liraglutide est administré en une seule injection sous-cutanée par jour, indépendamment des repas. Comme l'exénatide, le liraglutide entraîne une diminution de poids et des effets indésirables tels que nausées, pancréatite, hypoglycémies. Les incrétinomimétiques ralentissent la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments. Le liraglutide est remboursé par l'INAMI (catégorie a, chapitre IV) uniquement en trithérapie (c.-à-d. en association à la metformine + sulfamidé hypoglycémiant ou glitazone). L'efficacité à long terme des incrétinomimétiques, surtout en ce qui concerne les complications micro- et macrovasculaires du diabète, n'est pas connue, de même que leur innocuité à long terme. La place de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2 reste dès lors limitée, par ex. aux patients chez lesquels la prise de poids est une préoccupation majeure.

- La **saxagliptine (Onglyza®▼)**; chapitre 7.4.6.2.) est comme la sitagliptine et la vil-

dagliptine, un inhibiteur de la DPP-4 (une enzyme responsable de l'inactivation des incrétones). Elle est enregistrée dans le traitement du diabète de type 2, en association à la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant ou une glitazone en cas de contrôle glycémique insuffisant avec un de ces médicaments utilisé en monothérapie à la dose maximale tolérée. Les contre-indications et les effets indésirables sont comparables à ceux de la sitagliptine. La saxagliptine est principalement métabolisée par le CYP3A4 avec possibilité d'interactions (voir tableau dans l'Introduction du Répertoire). La saxagliptine est remboursée par l'INAMI (catégorie a, chapitre IV) uniquement en association à la metformine. L'influence des inhibiteurs de la DPP-4 sur les complications à long terme du diabète n'est pas connue et la place des inhibiteurs de la DPP-4 reste donc limitée.

- Le **géfítinib (Iressa®▼)**; chapitre 10.7.) est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique. Il est utilisé dans certains cas de cancer pulmonaire non à petites cellules. Le géfítinib est métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2D6 avec possibilité d'interactions (voir tableau dans l'Introduction du Répertoire). Ses principaux effets indésirables consistent en des éruptions cutanées, des troubles gastro-intestinaux et hépatiques, une stomatite et une pneumonie interstitielle.

- La **saproptérine (Kuvan®▼)**; chapitre 14.11.), un co-facteur recombinant de la phénylalanine hydroxylase, est utilisée dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie. Il s'agit d'un médicament orphelin.

Autre nouveau médicament avec le symbole ▼: Intanza® (vaccin contre l'influenza, chapitre 9.1.1.3).

EFFETS INDESIRABLES LIES A DES ERREURS MEDICAMENTEUSES

Dans les Folia de décembre 2007, nous avons déjà attiré l'attention sur la problématique des erreurs médicamenteuses, à savoir toutes les erreurs se produisant à un des maillons du circuit médicamenteux allant de la prescription à la prise du médicament.

Voici quelques exemples récents d'erreurs médicamenteuses communiqués par la firme ou le Centre Antipoisons, ou provenant de la littérature :

- *Usage inapproprié de patchs de rivastigmine (Exelon®)*: des cas de surdosage avec nausées, vomissements, diarrhées, hypertension et hallucinations ont été rapportés suite à l'application simultanée de plusieurs patchs ou après qu'un nouveau patch ait été appliqué sans avoir procédé au retrait du précédent. Le patch d'Exelon® doit être remplacé après 24 h et on ne peut appliquer qu'un seul patch à la fois.
- *Surdosage accidentel de paracétamol lors de l'utilisation chez le nouveau-né et le nourrisson de flacons pour perfusion à 10 mg/ml (Perfusalgan®)*: suite à une confusion entre les « mg » et les « ml » (prescription de x mg mais administration de x ml), une dose de paracétamol 10 fois supérieure à la dose prescrite a été administrée à des jeunes enfants. Au niveau international,

on a recensé 22 cas de surdosage chez des enfants de moins d'un an, dont un cas de décès.

- *Confusion entre Lamictal® et Lamisil®*: des cas de délivrance de Lamisil® à la place de Lamictal® et inversement ont été rapportés, pouvant provoquer des effets indésirables graves (par exemple syndrome de Lyell suite à la prise de Lamictal® au lieu de Lamisil®) ou une recrudescence des symptômes d'une maladie (par exemple recrudescence d'épilepsie suite à la prise de Lamisil® au lieu de Lamictal®) [*La Revue Prescrire* 2010; 30:275].
- *Confusion entre le Stromectol® et le Strumazol®* signalée par le Centre Antipoisons : du Strumazol® (contenant le thyrostatique thiamazol) a été délivré à la place du Stromectol®, une spécialité contenant l'anthelminthique ivermectine qui, dans le cadre du traitement de la gale, est parfois importé de l'étranger (p.ex. France, Pays-Bas).

Il n'est pas possible de supprimer totalement le risque d'erreurs mais une attention de tous les intervenants au sein de la chaîne de dispensation des médicaments et une bonne information du patient ou de son entourage quant à la manière d'utiliser correctement les médicaments doivent permettre de limiter ce risque.

Erratum

L'article «Fiches de transparence: mise à jour», paru dans les Folia de juin 2010 à la page 50, fait référence à la recommandation sur les douleurs neurogènes du *National*

Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Le lien vers le site Web qui y est mentionné est incorrect. Le lien **correct** est le suivant: <http://guidance.nice.org.uk/CG96>

