

Folia

Pharmacotherapeutica

Antibiothérapie prophylactique
en cas d'intervention dentaire:
recommandations récentes

> **p. 55**

Informations récentes juin 2014:
lipegfilgrastim, avanafil,
tétrabénazine, pertuzumab, extrait
sec de *Camellia sinensis* et retrait
de l'Inderal Retard®

> **p. 58**

Influenza 2014 - 2015

> **p. 60**

Pharmacovigilance: substitution
d'une spécialité par une autre:
prudence en cas de médicaments
avec une marge thérapeutique-
toxique étroite

> **p. 63**

Périodique mensuel
Juillet-août 2014
Volume 41
Numéro 7

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Les antibiotiques peuvent se révéler très utiles, mais il convient de les utiliser avec la plus grande parcimonie, en particulier dans un contexte de prophylaxie. Sinon, leur utilisation risque de provoquer davantage d'inconvénients (effets indésirables, développement de résistance) que d'avantages. C'est pourquoi ce numéro vous propose un article sur l'antibiothérapie prophylactique en cas d'intervention dentaire.

Lors de la dernière saison de grippe, les cas de grippe ont été relativement peu nombreux. L'impact de la vaccination contre la grippe en Belgique sur la propagation de la grippe est plutôt marginal à l'échelle de la population globale, vu le taux de vaccination relativement faible. La faible intensité de la dernière saison de grippe s'explique donc surtout par l'immunité acquise par la population contre les souches ayant circulé lors de cette saison, et par la virulence de ces souches. Chaque année, on est dans l'expectative de ce que sera la saison grippale, mais il est néanmoins recommandé de protéger les groupes à risque. La vaccination reste toujours le meilleur moyen de protection; l'impact de l'oseltamivir, un inhibiteur de la neuraminidase, étant encore plus faible que ce que l'on avait évoqué précédemment. Le présent numéro vous propose plus d'informations à ce sujet.

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 (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 (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, R. Vander Stichele (Université Gent), 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)

Éditeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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

ANTIBIOTHÉRAPIE PROPHYLACTIQUE EN CAS D'INTERVENTION DENTAIRE: RECOMMANDATIONS RÉCENTES

- L'attention a déjà été attirée précédemment dans les Folia sur le fait que les recommandations concernant l'antibiothérapie prophylactique de l'endocardite infectieuse et de l'infection de prothèses articulaires dans le cadre d'interventions dentaires sont devenues de plus en plus restrictives ces dernières années. Le présent article propose une mise à jour.
- Les interventions dentaires jouent probablement un rôle moins important dans l'apparition d'une endocardite infectieuse ou d'une infection de dispositifs médicaux (p.ex. des prothèses articulaires), que les gestes routiniers comme le brossage des dents ou même la mastication, en particulier en cas de mauvaise hygiène buccale. Il existe très peu de preuves selon lesquelles une prophylaxie antibactérienne diminuerait le risque d'endocardite. En raison des conséquences graves de l'endocardite infectieuse, la plupart des directives recommandent néanmoins, dans un nombre limité de cas, une antibiothérapie prophylactique lors d'interventions dentaires. Cela concerne uniquement les patients présentant des anomalies cardiaques associées à un risque élevé d'endocardite à pronostic défavorable, et ce uniquement en cas d'intervention dentaire impliquant une manipulation de la gencive ou de la muqueuse de la région périapicale, ou en cas de perforation de la muqueuse buccale.
- Chez les porteurs d'une prothèse articulaire, une antibiothérapie prophylactique n'est pas systématiquement recommandée en cas d'intervention dentaire.
- En prévention d'une endocardite infectieuse ou d'une infection de dispositifs médicaux, les meilleures mesures consistent en des soins bucco-dentaires quotidiens optimaux et des contrôles et traitements dentaires réguliers.

Généralités: bactériémie et interventions dentaires

- Une bactériémie répétée consécutive à des gestes routiniers (tels que le brossage des dents, le nettoyage avec du fil dentaire, la mastication) associés à une mauvaise hygiène buccale, joue probablement un rôle plus important dans l'apparition de l'endocardite infectieuse et d'infections des dispositifs médicaux (tels que prothèses articulaires, stents) que des interventions dentaires ou au niveau de la cavité buccale. On estime que l'exposition totale à une bactériémie sur une période d'un an par des gestes routiniers peut être mille à un million de fois plus importante à celle liée à une seule extraction dentaire. Une hygiène buccale opti-

male continue, par exemple le brossage régulier des dents et un contrôle dentaire régulier (au moins une fois par an), est dès lors très importante pour diminuer le degré de bactériémie consécutive à des gestes routiniers.

- Il ressort d'études que la plupart des interventions dentaires sont associées à une bactériémie transitoire; un effet protecteur d'une antibiothérapie prophylactique par voie systémique sur l'incidence de la bactériémie après l'intervention n'a pas été clairement démontré. Il n'a pas non plus été démontré que la prophylaxie soit en mesure d'empêcher l'apparition d'une endocardite ou d'autres infections cliniquement manifestes, telles que l'infection d'une prothèse articulaire. Le présent article

discute de la place de l'antibiothérapie prophylactique en cas d'intervention dentaire. Il s'agit d'une mise à jour des articles sur l'antibiothérapie prophylactique de l'endocardite infectieuse [Folia de juin 2008 et février 2010] et sur l'antibiothérapie prophylactique en cas de prothèses articulaires [Folia d'août 2001 et décembre 2001].

- Sur base des données actuelles, il semble peu probable que les antiseptiques locaux (p.ex. bains de bouche) soient efficaces pour diminuer de manière appréciable la fréquence, la gravité et la durée de la bactériémie consécutive à une intervention dentaire.

Endocardite infectieuse

- Les preuves quant à l'efficacité des antibiotiques dans la prévention de l'endocardite infectieuse consécutive à des interventions dentaires sont très faibles et il est peu probable que des études viennent renforcer ces données, en raison entre autres de la faible incidence de cette affection et des objections d'ordre éthique à la réalisation d'une étude contrôlée par placebo.

- Etant donné ce manque de preuves, les auteurs de la directive britannique du NICE¹ ont conclu en 2008 qu'une antibiothérapie prophylactique n'est pas systématiquement recommandée en cas d'intervention dentaire. Les arguments suivants ont été avancés: (1) il n'y a pas de lien prouvé entre les interventions dentaires et l'apparition d'une endocardite; (2) le risque de bactériémie associé au brossage des dents est beaucoup plus grand que celui associé aux interven-

tions dentaires; (3) l'efficacité clinique de l'antibiothérapie prophylactique n'a pas été démontrée, et (4) l'antibiothérapie prophylactique peut engendrer une anaphylaxie (parfois fatale) et son rapport coût/efficacité n'est pas favorable. La directive de NICE se distingue ici nettement des autres directives.

- Les autres directives reconnaissent également que l'antibiothérapie prophylactique systématique est peu étayée, mais elles affirment par ailleurs que rien ne prouve que la prophylaxie ne soit pas utile, l'absence de preuves d'efficacité (*absence of evidence*) ne signifiant pas nécessairement qu'un manque d'efficacité ait été prouvé (*evidence of absence*). Vu les conséquences graves de l'endocardite infectieuse, ces directives, entre autres celles de l'*American Heart Association*², l'*European Society of Cardiology*³, la NHG⁴ aux Pays-Bas et le BAPCOC⁵ en Belgique, considèrent que, lors de certaines interventions dentaires, une antibiothérapie prophylactique est néanmoins recommandée. La prophylaxie est uniquement recommandée chez les patients présentant des anomalies cardiaques associées à un risque élevé d'endocardite infectieuse à pronostic défavorable: les « patients à risque », voir tableau 1.

- D'après ces recommandations, la prophylaxie est recommandée chez ces patients à risque lors de toute intervention dentaire impliquant une manipulation de la gencive ou de la muqueuse de la région péri-apicale, et en cas d'effraction de la muqueuse buccale. Le choix de l'antibiotique et de la dose à utiliser, tel que recommandé par le BAPCOC en 2012, est mentionné dans le

1 NICE clinical guideline 64 (2008). <http://guidance.nice.org.uk/CG64/Guidance/pdf/English>

2 Circulation 2007 ;116 :1736-54. <https://my.americanheart.org>

3 Eur Heart J 2009;30:2369-413. www.escardio.org

4 NHG-Farmacotherapeutische richtlijn endocarditisprofylaxe (2009): via www.nhg.org/themas/artikelen/farmacotherapeutische-richtlijnen

5 Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire - édition 2012. www.bapcoc-ambulatorycare.be

tableau 2. Ce tableau remplace les recommandations qui avaient été formulées dans les Folia de juin 2008.

– Les interventions pour lesquelles une antibiothérapie prophylactique n’est pas justifiée sont les suivantes: injection pour anesthésie locale dans une muqueuse non infectée;

radiographie dentaire; pose d’un appareil orthodontique ou d’une prothèse amovible; ajustement d’appareils orthodontiques; pose de brackets orthodontiques; perte des dents de lait; saignement dû à un traumatisme des lèvres ou de la muqueuse buccale.

Tableau 1. Anomalies cardiaques associées à un risque élevé d’endocardite infectieuse à pronostic défavorable²⁻⁵

<ul style="list-style-type: none"> – Prothèses valvulaires, tant biologiques que mécaniques, y compris les greffes homologues, et après rétablissement chirurgical de la valve. – Antécédents d’endocardite infectieuse. – Les malformations cardiaques congénitales suivantes: <ul style="list-style-type: none"> · malformations cardiaques cyanogènes congénitales non rétablies, y compris shunts palliatifs et communications; · malformations cardiaques congénitales complètement rétablies au moyen de matériel ou d’appareil prothétique, mis en place soit par chirurgie soit par intervention endovasculaire: seulement dans les 6 premiers mois suivant la procédure; · malformations cardiaques congénitales rétablies avec défaut résiduel à proximité du volet ou de l’appareil prothétique. – Valvulopathie après transplantation cardiaque^{2,4,5} (depuis 2009, n’est plus recommandé par l’<i>European Society of Cardiology</i>³, voir Folia de février 2010).

Tableau 2. Schéma d’antibiothérapie prophylactique en cas d’intervention dentaire
Il s’agit chaque fois d’une dose unique, administrée 30 à 60 minutes avant l’intervention⁵.

Patients non allergiques aux pénicillines	Patients présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée *
Premier choix: amoxicilline par voie orale · Adulte: 2 g · Enfant: 50 mg/kg (max. 2 g) Alternative: ampicilline par voie i.m. ou i.v. · Adulte: 2 g · Enfant: 50 mg/kg	Céfalexine par voie orale · Adulte: 2 g · Enfant: 50 mg/kg Céfadoxil par voie orale · Adulte: 2 g · Enfant: 30 mg/kg
	Patients présentant une allergie à la pénicilline IgE-médiée * Clindamycine par voie orale (éventuellement par voie i.v. ou i.m.) · Adulte: 600 mg · Enfant: 20 mg/kg (max. 600 mg) Clarithromycine ou azithromycine par voie orale · Adulte: 500 mg · Enfant: 15 mg/kg

* Voir 11.1.1.1. dans le Répertoire

Patients porteurs de prothèses articulaires et de matériel d'ostéosynthèse

- Aucun lien n'a jamais été démontré entre une intervention dentaire et une infection tardive de prothèse articulaire. Par ailleurs, il existe peu de preuves scientifiques selon lesquelles une antibiothérapie prophylactique avant une intervention dentaire soit en mesure de prévenir une infection de prothèse articulaire. On ne dispose que d'une seule étude cas-témoins ayant comparé des patients présentant une infection de prothèse avec un groupe-témoin: on n'a pas constaté d'augmentation du risque d'infection de la prothèse chez les personnes ayant subi une intervention dentaire (à faible risque ou à risque élevé) sans antibiothérapie prophylactique, par rapport aux personnes n'ayant pas subi d'intervention dentaire⁶.

- Dans les directives les plus récentes, dont la directive commune de l'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* et de l'*American Dental Association* (AAOS-ADA)⁷ et celle du *Antibioticagids* de l'*UZ Leuven*⁸, on affirme qu'une antibiothérapie prophylactique n'est pas requise en routine en cas d'intervention dentaire chez les patients porteurs d'une prothèse articulaire, mais on y souligne toutefois l'importance

d'une bonne hygiène buccale. D'autres organismes, tels que NICE, BAPCOC ou NHG, ne se prononcent pas à ce sujet.

- L'antibiothérapie prophylactique a probablement une place dans certaines situations à risque, telles que les interventions dans une zone infectée (abcès, infection de poche profonde) ou chez les patients immunodéprimés; ceci n'a toutefois pas fait l'objet d'un consensus international. Si l'on décide quand même d'administrer un traitement prophylactique, les antibiotiques mentionnés dans le tableau 2 sont à privilégier.

- L'antibiothérapie prophylactique ne se justifie pas non plus chez les patients porteurs de matériel d'ostéosynthèse tel que plaques, vis et clous.

Patients porteurs d'autres dispositifs médicaux

L'antibiothérapie prophylactique n'est pas recommandée en cas d'intervention dentaire chez des patients porteurs d'autres dispositifs médicaux comportant du matériel étranger au corps humain, tels que des stents, des greffes vasculaires, un pacemaker ou un défibrillateur implantable^{4,9}.

6 Huisarts Wet 2011;54:406.

7 AAOS-ADA. Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures (2012). http://www.aaos.org/research/guidelines/PUDP/dental_guideline.asp

8 UZ Leuven Antibioticagids (édition 2013). <http://www.uzleuven.be/antibioticagids>

9 Circulation 2010;121:458-77.

Informations récentes juin 2014

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

- Le **lipegfilgrastim (Lonquex®▼)**; chapitre 2.3.3.) est un facteur de croissance de la lignée granulocytaire (*Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF)) utilisé pour combattre la

neutropénie induite par la chimiothérapie. Par rapport au filgrastim, le lipegfilgrastim a une durée d'action prolongée, comme le pegfilgrastim, et est administré à raison d'une seule

injection sous-cutanée par cure de chimiothérapie. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres G-CSF

- L'**avanafil (Spedra®▼**; chapitre 7.3.3.) est un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 proposé dans le traitement des troubles de l'érection. La posologie mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est de 50 à 200 mg (max. 1x p.j.) à prendre environ 30 minutes avant les rapports sexuels; l'effet se maintient pendant quelques heures. L'avanafil présente le même profil de contre-indications (entre autres traitement concomitant par des dérivés nitrés ou la molsidomine), d'effets indésirables (entre autres hypotension, bouffées de chaleur, céphalées) et d'interactions (entre autres au niveau du CYP3A4) que les autres inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5, et il n'est pas prouvé que l'avanafil apporte une plus-value par rapport à ceux-ci.¹

- La **tétrabénazine (Tetrabenazine AOP Orphan Pharmaceuticals®▼**; chapitre 10.12.) est une substance antidopaminergique proposée pour le traitement symptomatique des troubles hyperkinétiques dans la maladie de Huntington. Les effets indésirables de la tétrabénazine consistent surtout en de l'asthénie, dépression, anxiété, des troubles extrapyramidaux, des troubles gastro-intestinaux, un allongement de l'intervalle QT et rarement un syndrome malin des antipsychotiques. L'efficacité de la tétrabénazine a été évaluée dans des études de petite taille, et il n'est pas prouvé que la tétrabénazine soit supérieure aux antipsychotiques. Les antipsychotiques restent le traitement de référence dans la cho-

rée de Huntington; la tétrabénazine peut être une alternative en cas d'efficacité insuffisante ou d'effets indésirables importants sous antipsychotiques.^{2,3}

- Le **pertuzumab (Perjeta®▼**; chapitre 13.6.), un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance HER-2 (*human epidermal growth factor 2*), est proposé en association avec le trastuzumab et le docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastasé ou localement avancé non résecable avec surexpression de la protéine HER-2 (environ 30% des patients atteints d'un cancer du sein). Dans une étude, l'ajout de pertuzumab à cette association a entraîné une prolongation de la survie de 6 mois, mais vu les données limitées, il est difficile pour le moment de déterminer la place exacte du pertuzumab.^{4,5,6}

- L'**extrait sec de *Camellia sinensis* (Veregen®▼**; chapitre 15.12.) est un extrait de feuilles de thé proposé en pommade dans le traitement des condylomes acuminés. Son application peut provoquer des réactions locales et altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes. Le mécanisme d'action de l'extrait de *Camellia sinensis* n'est pas connu, et on ne dispose pas de données comparatives par rapport aux autres traitements des condylomes acuminés.

- Les spécialités **Inderal Retard Mitis 80 mg®** (contenant 80 mg de propranolol à libération prolongée) et **Inderal Retard 160 mg®** (contenant 160 mg de propranolol à libération prolongée) sont retirées du marché [voir communiqué du 10/06/14 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web].

1 *La Revue Prescrire* 2014;34:95

2 *La Revue Prescrire* 2007 ; 27 :174-1-174-4

3 *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 : 348-349

4 *La Revue Prescrire* 2013 ; 33 : 816-1-816-4

5 *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 : 103

6 *Australian Prescriber* 2013 ; 36 (4) :1

Les vaccins contre la grippe

Sur base des données collectées par l'Institut Scientifique de la Santé Publique (ISP), on peut conclure qu'il y a eu relativement peu de cas de grippe durant la saison 2013-2014, avec une légère épidémie de grippe de courte durée¹. La faible intensité de la dernière saison de grippe s'explique surtout par l'immunité acquise par la population contre les souches ayant circulé lors de cette saison, et par la virulence de ces souches.

Les vaccins répondant aux normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'hiver 2014-2015 ont la composition suivante:

- A/California/7/2009 (H1N1) ou une souche apparentée;
- A/Texas/50/2012 (H3N2) ou une souche apparentée;
- B/Massachusetts/2/2012 ou une souche apparentée.

Le virus de la grippe pandémique A/H1N1 (A/California/7/2009) reste donc présent dans les vaccins disponibles pour la prochaine saison. Seule la souche H3N2 a été modifiée par rapport à la saison 2013-2014. Les spécialités répondant aux normes de l'OMS pour 2014-2015 sont: α -Rix®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situation au 01/07/14).

- α -Rix®, Influvac S® et Vaxigrip® sont administrés de préférence par voie *intramusculaire* (muscle deltoïde). Une administration par voie *sous-cutanée* pourrait être associée à une réponse immunitaire plus faible et à davantage de réactions locales, mais elle peut être envisagée lorsque l'ad-

ministration intramusculaire est contre-indiquée, p. ex. en cas de traitement anticoagulant. Chez les patients avec un risque hémorragique élevé (p.ex. hémophilie ou traitement anticoagulant), l'administration des vaccins par voie intramusculaire est en effet souvent évitée en raison du risque d'hématomes. Cette pratique est cependant peu étayée, et le risque d'hématome après vaccination par voie intramusculaire s'avère faible chez ces patients. On admet dès lors qu'une vaccination par voie intramusculaire peut tout de même être effectuée chez ces patients, à condition d'utiliser une aiguille fine (de calibre ≤ 23) et d'exercer une pression prolongée (au moins pendant 1 minute, mais idéalement plus longtemps) au niveau du site d'injection (sans masser)².

- Intanza® doit être administré par voie *intradermique* dans la partie supérieure du bras.

Tous ces vaccins contiennent une quantité suffisante d'antigènes de surface nécessaires pour induire une réponse immunitaire comparable.

La vaccination contre la grippe doit être effectuée en priorité dans les groupes à risque. Les groupes à risque pour la saison 2014-2015 tels que définis par le Conseil Supérieur de la Santé ne diffèrent pas de ceux de la saison 2013-2014: entre autres les femmes enceintes au 2e ou 3e trimestre de la grossesse; les personnes âgées de plus de 65 ans; les personnes vivant en institution; tous les patients dès l'âge de 6 mois présentant une maladie chronique sous-jacente pulmo-

1 voir <http://influenza.wiv-isp.be/fr/Pages/default.aspx>, et le graphique sur http://influenza.wiv-isp.be/nl/Documents/Influenza_2014_19.pdf

2 "Handboek Vaccinaties, deel A, Theorie en uitvoeringspraktijk", chapitre 24.10. Van Gorcum, 2^e édition, 2011

naire, cardiaque, hépatique ou rénale) [voir Répertoire Commenté des Médicaments 2014, chapitre 12.1.1.5.].

Rien ne prouve que l'effet en termes de prévention de la grippe varie d'un vaccin à l'autre. Comme discuté dans les Folia de juillet-août 2013, on peut admettre que les vaccins antigrippaux inactivés actuellement disponibles confèrent une protection partielle, mais que l'effet global est modeste et pour le moins incomplet, en particulier durant les saisons où la composition vaccinale n'est pas en adéquation suffisante avec les virus influenza circulants.

Dans les Folia de novembre 2013, nous avons abordé la vaccination contre la grippe chez la femme enceinte. La conclusion était que la vaccination contre la grippe chez les femmes pendant le deuxième ou troisième trimestre de la grossesse peut apporter un bénéfice limité pour la santé, mais davantage de données sont nécessaires concernant le bénéfice de la vaccination en termes de morbidité et de mortalité pour la mère et l'enfant. Il est évident que la présence de facteurs de risque supplémentaires chez une femme enceinte tels qu'une affection respiratoire ou cardiaque, peut renforcer la nécessité de vacciner contre la grippe saisonnière. Les vaccins contre la grippe sont considérés comme sûrs pendant la grossesse, même pendant le 1^{er} trimestre, mais l'expérience pendant le 1^{er} trimestre est limitée.

Les inhibiteurs de la neuraminidase

[Voir aussi communiqué du 16/04/14 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web].

Une mise à jour de la *Cochrane Review* de 2012 sur l'usage d'inhibiteurs de la neuraminidase en cas de grippe, à savoir l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (plus disponible en Belgique depuis 2013), a été publiée le 10 avril 2014 sur le site Web du *British Medical Journal*. Il s'agit de deux synthèses méthodiques (l'une sur l'oseltamivir, l'autre sur le zanamivir), accompagnées d'éditoriaux et de commentaires s'y rapportant. Ces publications peuvent être librement consultées sur www.bmj.com/tamiflu; la synthèse est également publiée dans la *Cochrane Database of Systematic Reviews*³. Selon les auteurs de la *Cochrane Review*, il est clair désormais, sur base de toutes les preuves disponibles provenant d'études randomisées, que le bénéfice de l'oseltamivir et du zanamivir en cas de grippe est très faible et encore plus limité que ce qui avait été évoqué auparavant. Ceci soulève des questions en ce qui concerne les campagnes promotionnelles et les décisions politiques relatives à la constitution de stocks et à la promotion du Tamiflu® lors de la pandémie de grippe survenue il y a quelques années.

Les résultats de la *Cochrane Review* concernant l'oseltamivir chez l'adulte sont brièvement discutés ci-dessous. Les études avec l'oseltamivir chez l'enfant et les études avec le zanamivir n'ont certainement pas montré de plus grande efficacité que dans les études avec l'oseltamivir chez l'adulte; le zanamivir était toutefois associé à moins d'effets indésirables.

Que révèle la Cochrane Review au sujet de l'oseltamivir ?

- Dans le *traitement* de la grippe, l'oseltamivir diminuait la durée des symptômes d'envi-

3 Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.

ron 17 heures par rapport au placebo (de 7,0 jours à 6,3 jours), lorsque le traitement était instauré dans les 48 heures après l'apparition des symptômes; cela au prix d'une incidence accrue de nausées et vomissements. Les deux études principales indiquaient également une augmentation dose-dépendante du risque d'effets indésirables psychiatriques. Aucun effet n'a été constaté sur le risque d'hospitalisation, de complications telles que bronchite, otite ou pneumonie, et de décès.

- En *prévention* de la grippe, l'oseltamivir diminuait environ de moitié le risque de grippe symptomatique (d'environ 6 % à environ 3 %) chez l'adulte en bonne santé. L'oseltamivir n'avait aucun effet sur la transmission virale. L'oseltamivir utilisé à titre préventif était associé à un risque accru d'effets indésirables psychiatriques, de céphalées, de nausées et de troubles rénaux. Pour diminuer de moitié le risque de grippe symptomatique chez une personne, il faut prendre l'oseltamivir en continu pendant toute la période de l'épidémie, avec le risque d'effets indésirables et le coût que cela comporte. En outre, cet usage prolongé d'oseltamivir peut favoriser le développement de résistance.

Quelques commentaires

Les auteurs de la *Cochrane Review* ont pu, pour la première fois, effectuer une analyse des inhibiteurs de la neuraminidase à partir de toutes les données disponibles provenant d'études randomisées contrôlées par placebo, au lieu d'utiliser les données limitées provenant des études publiées. Il a fallu que la *Cochrane Collaboration* et le *BMJ* insistent pendant plusieurs années pour que toutes les données soient enfin divulguées par les fabricants.

- Les résultats de la *Cochrane Review* discutée ici sont en totale contradiction avec les résultats de la méta-analyse sur l'usage des inhibiteurs de la neuraminidase pendant la saison 2009-2010 en cas d'infection par le virus de l'influenza A/H1N1 pandémique [voir communiqué du 08/04/14 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]. Cette méta-analyse n'était basée que sur des données observationnelles, rassemblées lors de la pandémie de grippe, et est très discutable du point de vue méthodologique.

- La *Cochrane Review* discutée ici n'a inclus que des études randomisées contrôlées par placebo. Même ces études ne répondent pas à toutes les questions de recherche; les données concernant les complications liées à la grippe par exemple, ne constituaient souvent pas un critère d'évaluation primaire, et les données concernant les complications ou les effets indésirables n'ont pas été collectées de manière cohérente et systématique.

- Il est clair que l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase a été surestimée pendant des années, et que les effets indésirables de l'oseltamivir ont été sous-estimés par manque de transparence et par l'absence de mise à disposition des investigateurs indépendants, tels que ceux de la *Cochrane Collaboration*, de toutes les données de recherche. Ce n'est qu'en analysant la totalité des données de recherche provenant d'études randomisées que l'utilité de ces médicaments et du traitement médicamenteux en général peut être établie. Cette *Cochrane Review* ne manquera pas de lancer le débat sur la transparence et la mise à disposition du public des données d'étude originales, une discussion qui est également en cours au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de la Commission européenne.

SUBSTITUTION D'UNE SPÉCIALITÉ PAR UNE AUTRE: PRUDENCE EN CAS DE MÉDICAMENTS AVEC UNE MARGE THÉRAPEUTIQUE-TOXIQUE ÉTROITE

Le Centre belge de Pharmacovigilance a récemment reçu une notification concernant une patiente qui a présenté des vertiges et des nausées peu de temps après la substitution de Carbamazépine Mylan® (comprimés à libération prolongée contenant 200 mg de carbamazépine) par le Tegretol® (comprimés à libération prolongée contenant 200 mg de carbamazépine). Cette substitution faisait suite à l'indisponibilité temporaire de Carbamazépine Mylan®. La patiente a été hospitalisée en raison de vertiges et nausées. Au moment de son admission, le lendemain de la substitution, les concentrations plasmatiques de carbamazépine s'élevaient à 13,8 µg/ml (valeurs normales: 5-12 µg/ml). On ne dispose pas de données sur les concentrations plasmatiques avant la substitution. Après diminution des doses de carbamazépine, les concentrations plasmatiques se sont normalisées et les symptômes ont disparu.

Il n'est évidemment pas prouvé dans ce cas que la substitution était responsable des concentrations plasmatiques de carbamazépine légèrement trop élevées et des effets indésirables. Avec la carbamazépine ou les autres médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite, il est néanmoins important d'être très attentif lors de la substitution d'une spécialité par une autre (qu'il s'agisse d'un médicament original ou d'un générique): il est de ce fait préférable de suivre le patient de près pour pouvoir détecter à temps les problèmes éventuels, si possible en s'appuyant sur les concentrations plasmatiques [voir Folia d'avril 2012]. Lors de la demande d'autorisation d'un générique, celui-ci doit répondre aux exigences de bioéquivalence par rapport au produit de référence, et ces exigences

sont encore plus sévères pour les médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite que pour d'autres médicaments [voir Folia de février 2010]. Des petits changements de concentrations plasmatiques ne peuvent pas être exclus en cas de substitution et ceux-ci peuvent, s'il s'agit de médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite, avoir des conséquences importantes en termes d'efficacité et d'effets indésirables. Ci-dessous est reprise la liste des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite, telle que publiée sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) dans un document établi dans le cadre de la prescription en DCI¹. Les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite appartiennent à la catégorie « NO SWITCH », ce qui signifie que la substitution d'une spécialité par une autre n'est pas recommandée, et que si celle-ci est nécessaire pour l'une ou l'autre raison, cela doit se faire avec prudence.

Liste des médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite

- Tous les antagonistes de la vitamine K
- Tous les antiépileptiques
- Tous les aminoglycosides
- Les antiarythmiques amiodarone, cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, lidocaïne, propafénone, sotalol
- Clozapine
- Colchicine
- Digoxine et métildigoxine
- Lévothyroxine
- Lithium
- Théophylline
- Les immunosuppresseurs azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate, sirolimus, tacrolimus.

1 http://www.fagg-afmps.be/en/binaries/prescription-DCI-note-FR-2011-12-09_tcm292-97663.pdf

