

Folia

Pharmaco-
therapeutica
Édition Dentistes



Juin 2016
Volume 9
Numéro 1

Interactions entre les médicaments
et l'alcool

> **p. 1**

À partir de 2017: plus de Folia
(édition dentistes) sous format
papier

> **p. 5**

À propos de nos organisations
sœurs

> **p. 5**

Le Répertoire Commenté des
Médicaments édition 2016 et
nouveau site Web du CBIP

> **p. 6**

Traitement de substitution en cas
d'interruption périopératoire des
anticoagulants oraux

> **p. 8**

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

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

DANS CE NUMÉRO DES FOLIA ÉDITION DENTISTES

Des études épidémiologiques révèlent que la consommation d'alcool lors d'un traitement avec un médicament susceptible d'interagir avec l'alcool est fréquente, et qu'il est donc probable que des interactions ayant un impact clinique important se manifestent régulièrement. Ce numéro des Folia Édition Dentistes passe en revue les principales interactions entre alcool et médicaments.

Lors d'une intervention chirurgicale présentant un risque hémorragique élevé, la décision d'instaurer un traitement anticoagulant de substitution en cas d'arrêt périopératoire des anticoagulants oraux, doit être prise en fonction, d'une part, de l'importance du risque thromboembolique, et d'autre part, du risque hémorragique lié à l'intervention. Dans le présent numéro, nous nous concentrons sur les situations présentant un risque thromboembolique relativement faible.

A partir de 2017, les Folia Édition Dentistes ne paraîtront plus sous format papier. Les Folia mensuels classiques ne paraîtront également plus sous format papier. Vous trouverez plus de détails à ce sujet dans ce numéro.

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

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 (à propos des changements 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, D. Boudry, W. Buylaert (Université Gent), R. Cauwels (Université Gent), P. Coessens (Verbond der Vlaamse Tandartsen), A. Crepel, P. De Paep (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), C. Spaas (Vlaamse Beroepsvereniging voor Tandartsen), J. Valembos (Chambres Syndicales Dentaires), J. Van Campen, E. Vandenoostende (Vlaamse Vereniging voor Tandheelkunde), R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, Th. van Nuijs (Société de Médecine Dentaire), L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond)

Les Folia Pharmacotherapeutica Edition Dentistes sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische 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 PHARMACOTHERAPEUTICA Édition Dentistes ne peuvent pas être reprises sans l'autorisation du comité de rédaction. Elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

INTERACTIONS ENTRE LES MÉDICAMENTS ET L'ALCOOL

- Les interactions entre les médicaments et l'alcool dont les conséquences peuvent être sévères font l'objet de cet article. Il importe de mettre en garde le patient contre de telles interactions.
- Les interactions potentiellement graves lors de chaque prise d'alcool (occasionnelle ou chronique) sont entre autres: une interférence avec les effets centraux (entre autres renforcement de la sédation en cas de prise de médicaments à effet sédatif), un « effet disulfirame », et un risque accru d'hypotension (entre autres avec les dérivés nitrés et les antihypertenseurs) et d'hypoglycémie (avec les antidiabétiques).
- Les interactions qui sont particulièrement importantes en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool sont entre autres un risque accru de toxicité hépatique (e.a. avec le méthotrexate et le paracétamol) et d'hémorragies gastro-intestinales (avec l'acide acétylsalicylique et les AINS). Une induction enzymatique a été décrite suite à la consommation chronique d'alcool (avec comme conséquence une diminution de la concentration plasmatique de la phénytoïne entre autres) mais lors de la survenue d'une atteinte hépatique, le métabolisme des médicaments peut être plus ou moins ralenti.
- Il existe des valeurs limites qui définissent la consommation d'alcool « inoffensive », mais celles-ci donnent une fausse impression de sécurité en cas de prise de médicaments à effet sédatif. Le risque de traumatisme grave dû à un accident de la route augmente ainsi de manière disproportionnée lorsque le conducteur roule sous l'influence d'une combinaison d'alcool et d'un médicament à effet dépresseur central.

Des études épidémiologiques révèlent que la consommation d'alcool lors d'un traitement avec un médicament susceptible d'interagir avec l'alcool est fréquente, et qu'il est donc probable que des interactions ayant un impact clinique important se manifestent régulièrement.¹ Le présent article passe en revue les principales interactions alcool/médicaments, sans pour autant être exhaustif; les interactions avec les drogues récréatives ne sont pas abordées.

1. Interactions potentiellement importantes lors de chaque prise d'alcool (occasionnelle ou chronique)

1.1. Interférence avec les effets centraux

- Plusieurs médicaments peuvent davantage diminuer le fonctionnement psychomoteur en cas de consommation d'alcool (voir *Tableau 1*), généralement en raison d'un effet sédatif supplémentaire. Ceci peut avoir des conséquences importantes en

cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines dangereuses. Il existe des valeurs limites de concentrations plasmatiques d'alcool légalement autorisées en cas de conduite d'un véhicule², ainsi que des valeurs limites d'une consommation d'alcool considérée comme étant « inoffensive » ou « à risque »³. Il convient toutefois de souligner que ces valeurs limites donnent une fausse impression de sécurité en cas de prise simultanée de médicaments à effet sédatif. Le risque de traumatisme grave dû à un accident de la route est d'autant plus élevé lorsque plus de 0,1 g/l d'alcool est présent dans le sang, et ce risque augmente de manière disproportionnée lorsque le conducteur roule sous l'influence d'une combinaison d'alcool et d'un médicament à effet dépresseur central.⁴

- Le méthylphénidate peut donner la fausse impression de ne pas être sous l'influence de l'alcool mais ne diminue pas les effets toxiques de l'alcool.

1 *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2015;39:371-9 (doi:10.1111/acer.12633)

2 Le taux légal maximal d'alcool autorisé dans le sang lors d'un test d'alcool au volant est en Belgique actuellement de 0,5 g/l (= 0,5 pro mille) pour les conducteurs non professionnels, et de 0,2 g/l (= 0,2 pro mille) pour les chauffeurs professionnels (situation au 01/06/16).

3 Pour le nombre d'unités d'alcool par jour qui est utilisé pour évaluer les risques à long terme de la consommation d'alcool (p.ex. abus et dépendance, troubles de la fonction hépatique), nous renvoyons à un article dans le *N Engl J Med* [2005;352:597-607].

Tableau 1. Médicaments pouvant aggraver davantage le fonctionnement psychomoteur lors de la prise d'alcool

- Médicaments à effet anticholinergique (voir Intro.6.2.3. dans le Répertoire)
- Système cardio-vasculaire
 - Antihypertenseurs centraux: clonidine, méthildopa, moxonidine
 - Piracétam
- Système gastro-intestinal
 - Gastroprocinétiques: alizapride, métopropramide
- Douleur et fièvre
 - Analgésiques morphiniques
- Système nerveux
 - Hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques: benzodiazépines, Z-drugs
 - Antipsychotiques
 - Antidépresseurs à effet sédatif (en particulier l'amitriptyline, la doxépine, l'imipramine, la maprotiline, la miansérine, la mirtazapine, la trazodone)
 - Stimulants centraux: entre autres l'oxybate
 - Bupropione, varénicline
 - Lévodopa et agonistes dopaminergiques
 - Antiépileptiques
 - Myorelaxants: baclofène, dantrolène, tizanidine, cannabidiol
 - Antimigraineux: flunarizine, méthysergide
- Immunité
 - Antihistaminiques-H₁ (en particulier les antihistaminiques sédatifs; les effets négatifs de l'alcool sur l'aptitude à conduire semblent peu influencés par les antihistaminiques peu sédatifs)
- Divers: dapoxétine, isoniazide, thalidomide

1.2. Effet disulfirame

- En cas de consommation d'alcool, le disulfirame induit, en raison d'une interférence avec le métabolisme de l'alcool, un certain nombre de réactions désagréables: entre autres flush facial, céphalées pulsatiles, palpitations, nausées et vomissements. En cas de grandes quantités d'alcool, un collapsus cardio-vasculaire potentiellement fatal peut survenir. Ces réactions liées à l'alcool peuvent même survenir jusqu'à 2 semaines après la dernière prise de disulfirame.

- Des réactions de type disulfirame ont également été décrites pour un certain nombre d'autres médicaments: voir Tableau 2. L'incidence de telles réactions est faible et les réactions ne sont généralement pas sévères.

Tableau 2. Médicaments associés à un « effet disulfirame »

- Disulfiram
- Dérivés du nitro-imidazole: métronidazole (risque moins élevé mais à ne pas exclure en cas d'usage intravaginal), ornidazole, tinidazole.
- Tacrolimus par voie locale (rarement avec le pimécrolimus par voie locale): en cas d'application au niveau du visage: risque accru de flush et d'érythème faciaux.

1.3. Augmentation du risque d'hypotension orthostatique

Certains médicaments augmentent le risque d'hypotension orthostatique en cas de consommation d'alcool: voir Tableau 3.

4 Il ressort d'une étude européenne que la combinaison d'alcool + un médicament à effet déprimeur central augmente très fortement le risque d'un grave accident de la route (c.-à-d. avec des blessures graves ou à issue fatale), même lorsque la quantité d'alcool consommée n'est pas très prononcée: risque relatif de 20 à 200 par rapport à une conduite sobre. Ceci est comparable avec le risque observé en cas d'alcoolémie $\geq 1,2$ g/l (c.-à-d. $\geq 1,2$ pro mille) sans prise de médicaments à effet déprimeur central. A titre de comparaison: le risque relatif d'un grave accident de la route en cas de consommation d'alcool sans médicament à effet déprimeur central, par rapport à la conduite sobre, est de 1 à 3 pour une alcoolémie entre 0,1 et 0,5 g/l (c.-à-d. entre 0,1 et 0,5 pro mille); de 2 à 10 pour une alcoolémie entre 0,5 et 0,8 g/l (c.-à-d. entre 0,5 et 0,8 pro mille), et de 5 à 30 pour une alcoolémie entre 0,8 et 1,2 g/l (c.-à-d. entre 0,8 et 1,2 pro mille). [Source: *Druid, final report*, 2012; sur www.druid-project.eu/Druid/EN/Dissemination/downloads_and_links/Final_Report.pdf]

Tableau 3. Médicaments augmentant le risque d'hypotension orthostatique lors de la prise d'alcool

- Antihypertenseurs
- Lévodopa et agonistes dopaminergiques
- Dapoxétine
- Inhibiteurs de la phosphodiesterase (avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil)
- Phénelzine
- Dérivés nitrés
- Olanzapine

1.4. Augmentation du risque d'hypoglycémie

L'alcool est susceptible d'aggraver l'hypoglycémie provoquée par des antidiabétiques et masque par ailleurs les symptômes d'une hypoglycémie. Les patients diabétiques ne doivent pas nécessairement se priver complètement d'alcool, mais on recommande au moins une consommation modérée. La consommation d'alcool à jeun est déconseillée chez les patients diabétiques.

1.5. Augmentation du risque de convulsions (voir aussi 2.3.)

Même si les patients épileptiques ne doivent pas nécessairement se priver complètement d'alcool, il convient de signaler que s'ils boivent 3 à 4 unités d'alcool ou plus, le risque de convulsions peut être accru, surtout 7 à 48 heures après le dernier verre.

1.6. Interactions diverses

- Acitrétine: la métabolisation de l'acitrétine en étrétinate est plus importante en cas de prise d'alcool; l'étrétinate est encore plus tératogène que l'acitrétine, et a par ailleurs une plus longue demi-vie. Afin d'empêcher une transformation supplémentaire en étrétinate, les femmes en âge de procréer doivent éviter la prise d'alcool pendant un traitement par l'acitrétine ainsi que pendant les deux mois qui suivent l'arrêt du traitement. De toute manière, la grossesse doit être évitée pendant le traitement par l'acitrétine et jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement.
- Niclosamide: l'alcool augmente sa résorption, avec risque accru d'effets indésirables (réactions gastro-intestinales surtout).

- Vérapamil: lors de la prise d'alcool, l'alcoolémie peut être plus élevée que prévu et rester élevée plus longtemps.
- Comme c'est le cas pour certains fromages, certaines bières et certains vins contiennent suffisamment de tyramine pour provoquer de graves crises hypertensives en cas de prise de phénelzine, un inhibiteur non sélectif des MAO. Il est cependant difficile de donner un avis univoque, entre autres en raison des quantités variables de tyramine dans une même sorte de bière ou de vin. Avec la moclobémide, un inhibiteur réversible des MAO, le risque d'interaction avec la tyramine est beaucoup moins élevé qu'avec la phénelzine, et une interaction avec des boissons alcoolisées riches en tyramine est improbable. La rasagiline, la safinamide et la sélégiline, des inhibiteurs de la MAO-B utilisés dans la maladie de Parkinson, n'interagissent pas avec la tyramine.

2. Interactions principalement importantes en cas d'alcoolisme chronique ou d'une consommation excessive d'alcool

2.1. Hépatotoxicité accrue

- En cas d'alcoolisme chronique ou d'une consommation excessive d'alcool, un risque accru d'hépatotoxicité a été décrit pour certains médicaments: voir *Tableau 4*. Toutefois, les données sont généralement limitées et sont surtout basées sur la casuistique.
- Pour le paracétamol, la dose maximale chez les patients qui présentent des troubles de la fonction hépatique - dus à une consommation chronique d'alcool p. ex. - doit être limitée à 3 grammes par jour; étant donné que le risque de toxicité hépatique augmente davantage en cas de jeûne ou de sous-alimentation chronique, la dose maximale est de préférence limitée à 2 grammes par jour chez les patients < 50 kg présentant des troubles de la fonction hépatique. Lors de la phase de sevrage alcoolique, le risque d'hépatotoxicité lié au paracétamol peut être accru, et on utilisera de préférence maximum 2 grammes par jour. La prise chronique d'alcool augmente davantage le risque d'hépatotoxicité après un surdosage de paracétamol.

Tableau 4. Médicaments pouvant être hépatotoxiques et pour lesquels l'hépatotoxicité est renforcée en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool

- Azathioprine
- Duloxétine
- Léflunomide
- Méfloquine
- Méthotrexate
- Méthoxsalène
- Paracétamol
- Tériflunomide
- Trabectedine
- Antituberculeux: bédaquiline, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine
- Vitamine A

2.2. Risque accru d'hémorragies

- L'alcool, l'acide acétylsalicylique et les AINS ont un effet nocif additif sur la muqueuse gastrique. En particulier en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool, il existe une forte augmentation du risque d'hémorragies gastro-intestinales.

- Chez les buveurs chroniques excessifs, des doses plus élevées que prévu d'antagoniste de la vitamine K peuvent s'avérer nécessaires (probablement en raison de l'induction de la dégradation dans le foie). Chez les patients avec atteinte hépatique qui s'adonnent au « *binge drinking* », des variations importantes de l'INR ont été décrites; la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation, ceci en raison des troubles hépatiques, peut y jouer un rôle. En l'absence d'atteinte hépatique, une consommation d'alcool limitée ou modérée ne semble pas influencer l'effet des antagonistes de la vitamine K.

- L'effet de l'alcool sur les effets des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) n'a pas été étudié. Nous n'avons pas trouvé de données inquiétantes en cas de consommation normale d'alcool. La prudence est requise en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool.

2.3. Augmentation du risque de convulsions (voir aussi 1.5.)

L'arrêt brutal de la consommation d'alcool chez les patients ayant une consommation abusive ou étant

dépendants à l'alcool, peut entraîner des convulsions. Les médicaments abaissant le seuil convulsif (p.ex. la bupropionne; voir aussi Intro. 6.2.8. dans le Répertoire) peuvent davantage renforcer ce risque.

2.4. Induction enzymatique suite à la consommation chronique excessive d'alcool

D'une part, la consommation chronique d'alcool peut entraîner une induction enzymatique; une diminution des concentrations plasmatiques a été observée avec entre autres la doxycycline, la phénytoïne et les antagonistes de la vitamine K [voir aussi 2.2.], et ceci n'est pas à exclure avec entre autres la carbamazépine. D'autre part, lors de l'apparition d'une atteinte hépatique induite par l'alcool, le métabolisme des médicaments peut être ralenti, mais le degré de ce ralentissement est difficilement prévisible.

2.5. Interactions diverses

- Antihypertenseurs: la consommation chronique modérée à excessive d'alcool augmente la pression artérielle, ce qui peut influencer l'efficacité des antihypertenseurs.

- Metformine: la consommation excessive d'alcool est considérée comme l'un des facteurs de risque de la survenue d'acidose lactique lors d'un traitement par la metformine.

- Cyprotérome: la consommation excessive d'alcool diminue les effets anti-androgènes attendus dans le traitement de l'hypersexualité.

Quelques commentaires

- Dans l'ensemble, tant le patient que le médecin et le pharmacien ne sont pas suffisamment vigilants en ce qui concerne les interactions avec l'alcool: on n'insiste pas assez sur les mises en garde concernant les interactions avec l'alcool, et le degré de consommation d'alcool est rarement abordé lors de l'entretien entre le médecin et le patient, ou entre le pharmacien et le patient.

- En ce qui concerne les médicaments mentionnés dans le présent article, il importe de mettre en garde le patient contre les interactions potentiellement dangereuses avec l'alcool. Ceci est particulièrement important lors de l'instauration du traitement, lorsque la sensibilité individuelle à l'effet sédatif par

exemple ne peut pas encore être évaluée.

- Il convient de viser à une abstinence totale à l'alcool en cas d'usage de médicaments sédatifs, en particulier lorsque l'on prévoit de réaliser une tâche qui exige d'être vigilant (telle que la conduite d'une voiture).

- Il faut être conscient que, chez les grands consommateurs d'alcool, l'arrêt brutal de la consommation peut provoquer des symptômes de sevrage qui peuvent être graves et nécessiter un traitement [voir « Médicaments dans l'abus d'alcool et la dépendance à l'alcool. Partie 1: le sevrage alcoolique » dans les Folia de mars 2016].

- Il reste difficile de prédire l'impact clinique d'une interaction potentielle chez un patient individuel. Outre des facteurs de risque tels qu'un âge avancé, une insuffisance hépatique ou rénale, il va de soi que le degré de consommation d'alcool joue également un rôle.

Sources importantes

- *Stockley's Drug Interactions* (version électronique): dernière consultation le 01/04/16.

- *Commentaren Medicatiebewaking* (édition 2014-2015, 29^e édition): le tableau concernant les interactions avec l'alcool.

À PARTIR DE 2017: PLUS DE FOLIA ÉDITION DENTISTES SOUS FORMAT PAPIER

À partir de 2017, les Folia Édition Dentistes ne paraîtront plus sous format papier. Les Folia mensuels classiques ne paraîtront également plus sous format papier. Une sélection de textes s'avérant utiles pour les dentistes se fera encore après 2016 mais il n'y a pas encore de décision concrète à ce sujet.

La rédaction continuera de rédiger chaque mois un numéro des Folia, qui sera distribué par mail et non plus par la poste, à ceux et celles qui se seront inscrits. Les dentistes, tout comme les autres lecteurs qui le désirent, peuvent créer un compte via notre site Web et indiquer s'ils désirent recevoir la version électronique des Folia par e-mail. La possibilité du choix de vous abonner à la sélection d'articles des Folia qui sont intéressants pour les dentistes, doit encore être développée. Nous annoncerons dans les Folia Édition Dentistes de décembre 2016 ainsi que sur notre site Web à quel moment

cette possibilité de choix sera disponible.

Le principal défi de ce changement est de faire parvenir efficacement nos informations pharmacothérapeutiques et d'atteindre un public aussi large que possible. La rédaction du CBIP continue de réfléchir au meilleur moyen d'y parvenir. Tout conseil de votre part, en tant que lecteur, est le bienvenu à ce sujet (contacter redaction@cbip.be)!

Certains articles et rubriques « En bref » seront disponibles en ligne à l'avance. Les actualités pharmacothérapeutiques importantes, dont la rédaction estime qu'elles doivent être diffusées rapidement (telles que de nouvelles études essentielles, des effets indésirables récemment détectés, des modifications importantes dans la réglementation, « Informations récentes »), seront mises en évidence sur le site sous forme de communiqués « Bon à savoir », et le lecteur qui se sera inscrit en sera averti par mail.

À PROPOS DE NOS ORGANISATIONS SOEURS

- La nouvelle édition du «Formulaire de soins aux personnes âgées», publiée par Farmaka, est disponible sous une nouvelle présentation: voir www.farmaka.be.

- La revue mensuelle Minerva est désormais disponible uniquement en ligne, et non plus

sous format papier: voir www.minerva-ebm.be. Si vous désirez recevoir la lettre d'information de Minerva («Alert») par mail, vous pouvez vous inscrire sur le site Web de Minerva www.minerva-ebm.be.

RÉPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS ÉDITION 2016 ET NOUVEAU SITE WEB DU CBIP

La **version imprimée** du Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2016, est distribuée. Cette version imprimée reprend les spécialités commercialisées en Belgique au 15 janvier 2016.

La **version électronique** du Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2016, est disponible sur notre site Web; les spécialités sont actuellement mises à jour jusqu'au 15 juin 2016. Sur le site Web, ainsi que dans les applications pour smartphone et tablette¹, les spécialités sont mises à jour mensuellement. **Le nouveau site Web du CBIP** vient également d'être lancé.

Changements au niveau du contenu

- Les **textes introductifs de tous les chapitres** ont, comme chaque année, été mis à jour, notamment grâce à la collaboration de nombreux experts. Ces textes introductifs visent à positionner les médicaments, avec leurs principaux avantages et inconvénients. Vous retrouverez plus d'explications sur l'objectif et le contenu des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction (voir Intro.2.).

- **Les voies d'administration et les formes pharmaceutiques** des spécialités médicamenteuses ont été révisées et adaptées aux normes internationales. Elles sont mentionnées en fonction des données des RCP, en utilisant les termes normalisés ou dérivés de l'*European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare*(EDQM)(plus d'informations sur <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>). Certains termes sont expliqués dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.3.). Grâce à cette standardisation,

les données concernant les voies d'administration et les formes pharmaceutiques sont exprimées de manière plus logique. Ceci permet, à partir des caractéristiques spécifiques, de faire des différences cliniquement significatives entre les formes et de les mettre à profit; par exemple un comprimé enrobé ou pelliculé est plus facile à avaler qu'un comprimé normal.

- La rubrique « Indications » du Répertoire ne mentionne que des indications figurant dans le RCP; elles sont souvent présentées sous forme abrégée, et le plus souvent, on ne mentionne qu'une sélection des indications considérées par la rédaction comme étant les plus pertinentes. Pour être plus clair, le titre de la rubrique a été modifié comme suit : « **Indications (synthèse du RCP)** ». L'utilisation éventuelle d'un médicament en dehors des indications approuvées (utilisation *off label*) est mentionnée, si cela se justifie, dans la rubrique « Positionnement ».

- Un certain nombre de **médicaments hormonaux utilisés dans le traitement de tumeurs** (p.ex. le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase) ont été déplacés vers le chapitre « Médicaments antitumoraux ».

- Pour la plupart des **médicaments antitumoraux**, nous ne mentionnons plus d'**indications**. Ces indications ne sont généralement utiles que pour des médecins très spécialisés, et pour de nombreux médicaments, de nouvelles indications viennent régulièrement s'ajouter. C'est pourquoi nous renvoyons à ce sujet au RCP (facile à consulter à partir du site Web). Il en est de même pour les **immunomodulateurs utilisés dans les maladies immunitaires chroniques** dont les indications ont

1 Les applications pour smartphone et tablette sont téléchargeables gratuitement sur App Store ou Google Play Store (chercher sur « cbip » ou « répertoire des médicaments »).

été fortement simplifiées pour cette même raison, et pour lesquelles nous renvoyons au RCP pour plus de détails.

- **Les médicaments dont la dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale** ont été contrôlés systématiquement. Les principales sources utilisées à cet effet étaient la « Recommandation de bonne pratique. Insuffisance rénale chronique » de la SSMG², (Domus Medica: « Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Chronische nierinsufficiëntie »³), les RCP, le *British National Formulary* et le *Farmacotherapeutisch Kompas*. Lorsqu'une adaptation de la dose s'avère nécessaire, ceci est mentionné dans la rubrique « Précautions particulières ».

- La liste des **médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes**, a été révisée. Nous nous sommes basés en premier lieu sur les listes mentionnées sur le site Web de CredibleMeds® (www.crediblemeds.org) et sur les listes reprises dans le *Stockley's Drug Interactions*. Vous retrouverez plus d'informations dans Intro.6.2.2.

- Les **doses des antidépresseurs** ont été révisées. Sur base des données des RCP, nous mentionnons une dose initiale, une dose d'entretien classique et une dose quotidienne maximale.

Autres modifications

- La liste des "**Sources et liens**" (auparavant appelée "Annexe"), reprenant des adresses et des manuels utiles, des périodiques et des sites Web sur les médicaments, n'est plus insérée dans la version imprimée du Répertoire. Une liste d'utilisation plus efficace et plus pratique est accessible en cliquant sur « Le CBIP », dans la barre de navigation du site ou via www.bcfi.be/ref.
- Les "**fiches jaunes**" (utilisées pour noti-

fier des suspicions d'effets indésirables) **ne sont plus distribuées avec le Répertoire**. Les fiches jaunes peuvent être obtenues sur demande auprès du Centre Belge de Pharmacovigilance. Sur le site Web www.fichejaune.be (DocCheck requis), il est possible de notifier en ligne les effets indésirables au Centre de Pharmacovigilance; l'icône jaune sur notre site, au niveau des articles des Folia « Pharmacovigilance », renvoie au site www.fichejaune.be.

- Une version PDF du Répertoire édition 2016 est disponible sur www.cbip.be, en cliquant sur "Espace de téléchargement" dans la barre de navigation du site.

Le nouveau site Web du CBIP

Ce qui sera le plus frappant pour le visiteur entre l'ancien site Web et le nouveau, c'est que ce dernier a été conçu de manière beaucoup plus dynamique. Ceci signifie que le site n'affiche plus des pages statiques reproduisant tel quel le contenu du Répertoire imprimé, mais que la réponse à une recherche correspond davantage à une question concrète. Dans cette première version de ce modèle dynamique, les commentaires scientifiques (textes introductifs, positionnement, indications, effets indésirables etc.) sont déjà placés plus près des données administratives d'un médicament (composition, prix et modalités de remboursement, RCP etc.). Progressivement, nous continuerons de développer ce modèle. Nous sommes conscients du fait qu'un tel changement demande un effort d'adaptation à nos visiteurs, mais nous sommes convaincus du bénéfice que représente ce changement. Les commentaires concernant le site Web sont particulièrement bienvenus (sur informatique@cbip.be) et seront certainement pris en considération.

2 www.ssmg.be/images/ssmg/files/Recommandations_de_bonne_pratique/insuffisance_renale.pdf

3 www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/chronische-nierinsufficiëntie.html

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION EN CAS D'INTERRUPTION PÉRIOPÉRAIRE DES ANTICOAGULANTS ORAUX

Lors d'une intervention chirurgicale avec un risque élevé d'hémorragie, il convient d'arrêter les anticoagulants oraux. Chez les patients avec un risque thromboembolique élevé, les antagonistes de la vitamine K sont remplacés temporairement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Chez les patients avec un faible risque thromboembolique, la substitution temporaire d'un anticoagulant oral par une HBPM ne semble pas apporter de plus-value et peut même être associée à un risque accru d'hémorragie.

Lors d'une intervention chirurgicale chez un patient traité par des antithrombotiques, on est confronté à l'équilibre précaire entre le risque thromboembolique d'une part, et le risque de saignements d'autre part. La question se pose dès lors de savoir si le traitement antithrombotique doit être poursuivi ou non en période périopératoire, et en cas d'interruption, si un traitement de substitution doit être instauré. La prise en charge du traitement antithrombotique en période périopératoire a déjà été discutée dans les Folia de juin 2011, décembre 2011 et février 2012. A l'occasion de publications récentes^{1,2,3}, nous revenons sur la question d'instaurer ou non une thérapie de substitution par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) lors de l'interruption périopératoire des anticoagulants oraux.

Dans ce texte, on considère que le *risque thromboembolique est élevé* dans les situations suivantes: prothèse valvulaire mécanique mitrale, tricuspide ou pulmonaire; prothèse valvulaire aortique mécanique + fibrillation auriculaire (FA); valvulopathie mitrale + FA; antécédents d'embolie cardiaque ou systémique; thromboembolie veineuse profonde récente (< 3 mois); pontage périphérique avec antécédents de thrombose.

Les *facteurs de risque d'hémorragie* sont les suivants: hypertension > 160mmHg, troubles de la fonction rénale ou hépatique, antécédents d'AVC, antécédents d'hémorragie ou prédisposition aux saignements, INR instable, âge > 65 ans, usage d'antiagrégants, d'AINS ou d'alcool.

Les *interventions avec un faible risque d'hémorragie* sont les extractions de maximum deux dents, la chirurgie de la cataracte et les interventions dermatologiques.

Antagonistes de la vitamine K (AVK)

Intervention avec un faible risque d'hémorragie
On considère que les AVK peuvent en principe être poursuivis.

Intervention avec un risque élevé d'hémorragie
Il est nécessaire dans ce cas d'interrompre temporairement les AVK.

- Chez les patients avec un risque thromboembolique élevé, il convient de remplacer temporairement les AVK par une HBPM.
- Chez les patients avec un faible risque thromboembolique, il convient d'arrêter temporairement les AVK, mais la question de savoir si un traitement de substitution doit être instauré n'est pas clairement résolue. On ne dispose en effet que de peu

1 *BMJ* 2015 ;351 :h2391 (doi: 10.1136/bmj.h2391)

2 *NEJM* ; 373: 823-33 2015 (doi: 10.1056/NEJMoa1501035)

3 *JAMA Intern. Med.* 2015; 175:1163-8 (doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1843)

de preuves solides étayant les recommandations à ce sujet. Les études non randomisées suggèrent que la substitution n'est pas nécessaire.

- Une étude randomisée contrôlée (BRIDGE²) a comparé l'effet d'un traitement de substitution par une HBPM par rapport à l'absence de traitement de substitution en période périopératoire. L'étude a été réalisée chez 1.884 patients atteints de fibrillation auriculaire (avec au moins un des facteurs de risque CHADS₂ suivants: insuffisance cardiaque gauche, hypertension, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'AIT). Les patients avec un risque thromboembolique élevé (p. ex. ceux porteurs d'une prothèse valvulaire ou avec des antécédents récents d'accident thromboembolique) étaient exclus de l'étude. Les résultats montrent qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur l'incidence des accidents thromboemboliques entre le groupe ayant reçu une HBPM et le groupe n'ayant pas reçu de substitution (0,3% versus 0,4%), mais le risque d'hémorragies majeures était plus élevé dans le groupe ayant reçu un traitement de substitution (3,2% versus 1,3%).
- Les résultats de l'étude BRIDGE correspondent à ceux des études non randomisées réalisées jusqu'à présent. Récemment, une nouvelle étude de cohorte³ renforce ces conclusions. L'étude a été réalisée auprès de 1.178 patients traités par la warfarine en raison d'une thromboembolie veineuse. La plupart des patients présentaient un faible risque de récurrence. Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative en ce qui concerne le risque de récurrence de thromboembolie entre

le groupe ayant reçu un traitement de substitution et le groupe n'ayant pas reçu de substitution (0 versus 0,2%), mais le risque d'hémorragie était plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement de substitution (2,7% versus 0,2%).

Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Avec les NACO, la question de la substitution temporaire par une HBPM est moins pertinente vu la courte durée de demi-vie des NACO. Celle-ci permet de limiter la durée de l'interruption et de retrouver rapidement l'effet anticoagulant lors de la reprise du traitement. Les observations faites dans certaines études d'efficacité des NACO dans la fibrillation auriculaire correspondent à cette hypothèse. Des études contrôlées conçues pour évaluer ce problème font toutefois défaut. En cas d'hémorragie postopératoire, des antidotes spécifiques sont en cours de développement [idarucizumab (Praxbind®), un antidote spécifique du dabigatran, est disponible depuis avril 2016].

Conclusion

Les résultats des études réalisées avec les AVK, et le profil pharmacocinétique des NACO semblent indiquer que, chez les patients qui présentent un faible risque thromboembolique, la substitution temporaire d'un anticoagulant oral par une HBPM en période périopératoire ne semble pas apporter de plus-value et peut même être associée à un risque accru d'hémorragie. Bien que toutes les questions ne soient pas encore définitivement résolues, les données actuelles ne plaident pas en faveur d'un traitement de substitution systématique en cas d'interruption périopératoire des anticoagulants oraux. Il convient en tout cas d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient en particulier.

