

Folia

Pharmaco- therapeutica Edition Dentistes

Juin 2011
Volume 4
Numéro 1



Quand faut-il interrompre un traitement médicamenteux avant une intervention chirurgicale ?

> **p. 1**

Bon à savoir: lien vers le "Résumé des Caractéristiques du Produit" (RCP) à partir de notre site Web

> **p. 5**

Folia Select

> **p. 6**

- Intoxications médicamenteuses: prise en charge en première ligne
- AINS chez les patients à risque de complications gastro-intestinales

Principaux changements dans l'édition 2011 du Répertoire Commenté des Médicaments

> **p. 7**

Pharmacovigilance:

- Notification en ligne d'effets indésirables via le site Web www.fichejaune.be

> **p. 8**

- Hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique chez des patients à risque

> **p. 9**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

- Lorsque l'on prévoit une intervention chirurgicale, il convient d'évaluer préalablement si les médicaments utilisés par le patient doivent être adaptés pour limiter au maximum le risque périopératoire. Il n'existe que peu de preuves solides concernant les adaptations médicamenteuses nécessaires dans ces cas-là. Le présent numéro propose des directives issues de la littérature: elles reposent surtout sur les avis d'experts, et non sur des études contrôlées. Une évaluation rigoureuse en fonction de la situation clinique de chaque patient en particulier sera souvent nécessaire.

- A l'occasion de la mise à jour de la version imprimée du Répertoire Commenté des Médicaments (édition 2011), les données et les commentaires ont non seulement été révisés, mais le Répertoire a également subi des modifications et des révisions structurelles importantes. Le présent numéro vous présente les principaux changements. N'hésitez pas à nous envoyer vos suggestions pour améliorer ou compléter le site Web ou nos éditions imprimées, à nos adresses de contact.

- La rédaction vous fait part du décès, survenu au cours du mois de janvier, du Professeur dr. André De Schaepdryver qui était l'un des fondateurs du CBIP.

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 Heymans Instituut
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, 8ème étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
E-mails:
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. Bouffieux (Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé), R. Cauwels (Université Gent), P. Coessens (Verbond
der Vlaamse Tandartsen), E. Delmée, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, F.
Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D.Maloir (Cham-
bres Syndicales Dentaires), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), C. Spaas
(Vlaamse Beroepsvereniging voor Tandartsen), 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 (Association
Pharmaceutique Belge), K. Vantighem

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

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

QUAND FAUT-IL INTERROMPRE UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX AVANT UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ?

De manière générale, peu de médicaments nécessitent une prise en charge spécifique en période périopératoire. Certains médicaments, p.ex. les diurétiques, les antithrombotiques, la metformine, certains antidépresseurs et les estroprogestatifs peuvent toutefois poser des problèmes et doivent souvent être arrêtés avant une anesthésie générale. Pour d'autres médicaments, il est important au contraire de ne pas les interrompre en période périopératoire. Cet article discute des mesures à prendre avant une hospitalisation pour une intervention chirurgicale programmée; ces recommandations sont surtout basées sur des opinions d'experts.

Lors d'une intervention chirurgicale, la question se pose souvent de savoir s'il faut interrompre ou modifier le traitement médicamenteux avant l'intervention. Certains médicaments peuvent en effet augmenter les risques liés à l'anesthésie générale et à l'intervention, et des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec les anesthésiques peuvent survenir. Dans tous les cas, il convient de mettre en balance les risques liés à l'arrêt éventuel du traitement et les risques liés à sa poursuite, tout en se demandant si le médicament est vraiment indiqué.

- De manière générale, la prise de la plupart des médicaments peut être poursuivie jusqu'au jour de l'intervention, jusqu'à deux heures avant l'induction de l'anesthésie. Si on décide qu'un médicament pris par voie orale doit être poursuivi, il peut être nécessaire de le donner temporairement par voie parentérale; si cela n'est pas possible, un recours à un autre médicament peut être indiqué.
- Dans certains cas, il convient cependant d'arrêter temporairement le traitement. Lorsque cette interruption pose des problèmes, le médicament peut parfois être remplacé par un autre

médicament, p.ex. une héparine au lieu d'un antagoniste de la vitamine K.

Les mesures médicamenteuses pendant l'anesthésie générale et la reprise du traitement médicamenteux chronique sont évaluées par l'anesthésiste en fonction du type d'intervention et de la situation du patient, et ne sont pas discutées ici.

Cet article donne quelques recommandations générales sur les mesures à prendre avant une hospitalisation pour une intervention chirurgicale programmée. Il va de soi que chez les patients présentant une maladie grave, les patients âgés et les patients polymédiqués, une évaluation préalable par l'anesthésiste, souvent en concertation avec le spécialiste dans le domaine concerné, est indispensable, surtout avant une chirurgie lourde.

Médicaments du système cardiovasculaire

- Les β -bloquants ont un rôle important en prévention des accidents cardio-vasculaires, et il est recommandé de ne pas les interrompre en période périopératoire. Lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible, l'administration intraveineuse peut être une alternative.

- Les *diurétiques* peuvent entraîner une hypovolémie et une hypokaliémie, et par précaution il est recommandé de les interrompre au moins la veille de l'intervention.
- Les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine*, les *sartans* et les *inhibiteurs de la rénine* peuvent entraîner une hypotension périopératoire sévère et une diminution de la perfusion coronarienne, mais ils exercent un effet bénéfique sur la fonction ventriculaire gauche chez les patients en insuffisance cardiaque. La démarche à suivre fait l'objet de discussions. Il est souvent recommandé d'interrompre ces médicaments au moins 12 heures avant l'intervention lorsque ceux-ci constituent un traitement de l'insuffisance cardiaque. Lorsqu'ils constituent le traitement de base de l'hypertension, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement; le risque d'hypotension artérielle en cas de chirurgie majeure ou d'anesthésie péridurale doit alors être pris en compte.
- Les autres antihypertenseurs (*antihypertenseurs centraux*, *β-bloquants*, *antagonistes du calcium*), les *antiangoreux*, les *antiarythmiques* et les *glycosides digitaliques* sont généralement poursuivis jusqu'au jour de l'intervention, entre autres pour éviter un phénomène de rebond consécutif à un arrêt brutal du traitement.

Antithrombotiques

Lors de la décision de poursuivre ou non un traitement antithrombotique en période périopératoire, il convient de mettre en balance le risque thrombo-embolique et le risque hémorragique en tenant compte du type d'intervention, du médicament utilisé et de l'affection du patient.

Antiagrégants [voir aussi Folia de janvier 2008 et d'octobre 2009]

- *Acide acétylsalicylique*
 - En l'absence d'une indication stricte du traitement antiagrégant, comme c'est le cas p. ex. en prévention primaire, il est recommandé d'interrompre l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
 - En présence d'une indication stricte du traitement antiagrégant, p. ex. en prévention secondaire ou après une intervention endovasculaire, il est recommandé de ne pas arrêter systématiquement l'acide acétylsalicylique en période périopératoire. Lors d'une intervention comportant un faible risque hémorragique (p. ex. interventions dentaires ou cutanées, chirurgie de la cataracte, endoscopie), il est recommandé de ne pas interrompre la prise. En revanche, lorsque l'intervention comporte un risque élevé d'hémorragie, p. ex. en cas de neurochirurgie, d'amygdalectomie, de prostatectomie transurétrale ou de chirurgie du segment postérieur de l'oeil, il est généralement recommandé d'arrêter l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
 - Un traitement par l'acide acétylsalicylique n'est pas une contre-indication à l'anesthésie péridurale, pour autant que le taux de plaquettes soit normal.
- *Thiénopyridines*
 - Vu le risque plus élevé de complications hémorragiques avec les thiénoxyridines par rapport à l'acide acétylsalicylique, il est en principe recommandé d'interrompre un traitement par le clopidogrel ou le prasugrel 7 jours avant une intervention chirurgicale, et par la ticlopidine 10 jours avant l'intervention. Toutefois, en cas d'indication majeure pour une thiénoxyridine (c.-à-d. dans les 3 mois après un infarctus du myo-

carde ou après la mise en place d'un stent métallique ou dans les 12 mois après la mise en place d'un stent médicamenteux), le traitement antiagrégant ne peut en principe pas être interrompu et il est recommandé, si possible, de postposer l'intervention.

- Un traitement par une thiéno-pyridine est une contre-indication absolue à une anesthésie péridurale.

Particulièrement en cas d'intervention urgente, la décision de poursuivre ou non le traitement antiagrégant doit se prendre en concertation avec le cardiologue. Il est recommandé dans la mesure du possible de poursuivre la prise d'acide acétylsalicylique.

Antagonistes de la vitamine K [voir aussi Folia de février 2004]

- En cas d'intervention mineure avec un *faible risque d'hémorragie* (p. ex. interventions dentaires, cutanées, chirurgie de la cataracte, endoscopie), les antagonistes de la vitamine K peuvent en principe être poursuivis. Il convient cependant de vérifier l'INR avant l'intervention, avec une valeur cible de l'INR entre 2 et 3. En cas de valeur supérieure de l'INR, on peut administrer de la vitamine K₁ par voie intraveineuse (1 à 5 mg).

- En cas d'intervention majeure avec un *risque élevé d'hémorragie*, il est nécessaire d'interrompre temporairement les antagonistes de la vitamine K. Le délai d'arrêt du traitement dépend de la demi-vie du médicament utilisé: un délai de 4 jours est recommandé avec l'acénocoumarol (Sintrom®), de 5 jours avec la warfarine (Marevan®) et de 7 jours avec la phenprocoumone (Marcoumar®).

- Chez les patients avec un risque thrombo-embolique élevé¹, les antagonistes de la vitamine K sont remplacés par une héparine de bas poids moléculaire

à dose thérapeutique. L'héparine ne peut être débutée que lorsque l'INR est inférieur à 3. La dernière injection d'héparine doit avoir lieu 12 heures avant l'intervention.

- Chez les patients avec un faible risque thrombo-embolique, différentes options sont envisageables: (1) arrêt simple des antagonistes de la vitamine K; (2) arrêt des antagonistes de la vitamine K et substitution par une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive; (3) diminution de la dose des antagonistes de la vitamine K 4 à 5 jours avant l'intervention, et administration éventuelle de vitamine K₁ de façon à atteindre un INR entre 1,5 et 2.

On ne dispose d'aucune étude randomisée ayant comparé ces différentes options.

- Un traitement par un antagoniste de la vitamine K est une contre-indication absolue à une anesthésie péridurale. Chez les patients traités par une héparine de bas poids moléculaire, une anesthésie péridurale peut être envisagée pour autant qu'un délai suffisant soit respecté entre la dernière injection d'héparine et l'anesthésie (minimum 12 heures pour une héparine utilisée à dose préventive, minimum 24 heures pour une héparine utilisée à dose thérapeutique).

Médicaments du système digestif

Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique peuvent être pris jusqu'au jour de l'intervention.

1 Prothèse valvulaire mécanique mitrale, tricuspide ou pulmonaire ; prothèse valvulaire aortique mécanique + FA; valvulopathie mitrale + FA; antécédents d'embolie cardiaque ou systémique, thrombo-embolie veineuse profonde récente (< 3 mois); pontage périphérique avec antécédents de thrombose

Médicaments du système respiratoire

Les médicaments agissant sur le système respiratoire peuvent généralement être pris le jour de l'intervention. Il est conseillé aux patients traités par des bronchodilatateurs à inhaler de les administrer encore juste avant l'intervention. On suggère d'arrêter la théophylline la veille. D'autre part, il faut absolument éviter d'arrêter les glucocorticoïdes (certainement ceux qui sont administrés par voie systémique).

Analgésiques

- Les *analgésiques morphiniques* et *non morphiniques* peuvent être poursuivis jusqu'au jour de l'intervention; les systèmes transdermiques ne doivent pas être retirés.

- Les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS) ne doivent pas être interrompus, sauf en cas de chirurgie majeure avec un risque élevé d'hémorragie. Dans ce cas, il convient d'arrêter les AINS de longue demi-vie tels que les oxicams et le naproxène 7 à 10 jours avant l'intervention, et les AINS de courte demi-vie tel l'ibuprofène 24 heures avant l'intervention.

Médicaments agissant sur le système nerveux central

- Les *benzodiazépines* peuvent en principe être poursuivies.

- Les *antipsychotiques* sont, selon la situation clinique, arrêtés la veille de l'intervention ou poursuivis en période périopératoire. Il convient d'être attentif au risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes: l'arrêt de l'antipsychotique s'impose si on constate un intervalle QT allongé.

- Il est préférable de ne pas interrompre les *antiparkinsoniens* en période périopératoire, et en particulier la lévodopa, vu le risque de réapparition d'un syndrome extrapyramidal

et de l'apparition d'un syndrome équivalent au syndrome neuroleptique malin à l'arrêt des antiparkinsoniens. Il convient toutefois en période pré-opératoire d'essayer de trouver la dose minimale effective. Dans certains cas, p. ex. chez les patients nécessitant plusieurs prises par jour, il peut être nécessaire d'adapter le traitement au préalable en concertation avec le neurologue.

- Il est recommandé de ne pas interrompre les *antiépileptiques*, mais il convient d'être attentif au risque d'interactions vu leur effet inducteur enzymatique.

- En ce qui concerne les *antidépresseurs*, le risque lié à l'arrêt brutal du traitement doit être mis en balance avec le risque d'interactions avec les anesthésiques.

- Les antidépresseurs tricycliques sont généralement interrompus la veille de l'intervention. Chez les patients qui présentent un risque cardio-vasculaire, il peut être recommandé de remplacer au préalable les antidépresseurs tricycliques par un ISRS, vu le risque d'interaction entre les antidépresseurs tricycliques, le terrain cardio-vasculaire et l'anesthésie.
- Les ISRS ne doivent en principe pas être interrompus, sauf en cas de risque hémorragique élevé.
- Un traitement par un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO) peut en principe être maintenu en période périopératoire moyennant certaines précautions. Dans le cas où on décide d'arrêter un traitement par un IMAO non sélectif, ceci doit se faire trois semaines avant l'intervention.
- Le *millepertuis* doit être arrêté au moins 7 jours avant l'intervention, vu le risque d'interactions par induction au niveau du cytochrome P450.

Antidiabétiques

Lors d'une intervention chirurgicale, il importe de maintenir une glycémie normale, même si le patient reste à jeun. Il convient dès lors d'être particulièrement attentif à l'usage des antidiabétiques.

- La *metformine* expose à un risque d'acidose lactique et doit être arrêtée 24 heures avant une intervention chirurgicale majeure avec risque d'hypotension ou un examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés. En cas d'intervention lourde ou de diabète déséquilibré, il peut dès lors être nécessaire de passer à l'insuline. Le traitement par la metformine est généralement repris 48 heures après la reprise de l'alimentation en l'absence d'insuffisance rénale.

- Pour n'importe quel *antidiabétique (oral ou insuline)* il convient d'adapter la prise et la posologie à la glycémie.

Autres médicaments du système hormonal

- Les *glucocorticoïdes* ne doivent jamais être interrompus brutalement avant une intervention chirurgicale, surtout en cas de traitement prolongé avec une dose supérieure à 10 mg de prednisolone ou équivalent; une augmentation temporaire de la posologie peut même s'avérer nécessaire afin d'éviter une insuffisance surrénalienne.

- Les *hormones thyroïdiennes* ne doivent pas être interrompues.

- Les *estroprogestatifs* utilisés pour la contraception ou pour le traitement hormonal de substitution augmentent le risque de thrombo-embolie veineuse, et il est recommandé de les interrompre dans la mesure du possible 4 à 6 semaines avant l'intervention, certainement s'il s'agit d'une intervention comportant un risque thrombo-embolique élevé. Lorsqu'une telle interruption n'a pas été possible, une prophylaxie thrombo-embolique périopératoire au moyen d'une héparine, peut être envisagée chez les femmes avec un risque élevé.

Suppléments alimentaires et phytothérapie

Etant donné les nombreuses incertitudes p. ex. en ce qui concerne la dose prise, les extraits de plantes utilisés, l'influence possible sur certains processus physiologiques (p. ex. la coagulation) et les interactions éventuelles avec d'autres médicaments, il est généralement recommandé d'arrêter les suppléments alimentaires et les médicaments à base de plantes au moins une semaine avant l'intervention. Il est important de s'informer auprès du patient de la prise éventuelle de tels produits.

Note

Les références de cet article peuvent être consultées sur notre site Web (www.cbip.be).

Bon à savoir

LIENS VERS LE "RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT" (RCP) A PARTIR DE NOTRE SITE WEB

Les notices scientifiques («Résumé des Caractéristiques du Produit», RCP) peuvent être consultées à partir de notre site Web (www.cbip.be), en cliquant sur le symbole «gélule bleue» en regard du conditionnement des spécialités.

Ce service a été mis en place en collaboration avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Les RCP sont accessibles pour autant qu'ils soient également disponibles sur le site Web de l'AFMPS.

FOLIA SELECT

- Les Folia de janvier 2011 discutaient des principales mesures à prendre lorsqu'on est confronté **en première ligne** à une **intoxication médicamenteuse** potentielle. Nous vous en proposons un aperçu.

Il est toujours possible de s'informer auprès du Centre Antipoisons accessible 7 jours sur 7, 24 heures sur 24 au 070 245 245. Il est important de suivre une prise en charge méthodique.

- Si les signes vitaux sont menacés, il convient d'appeler immédiatement les services de secours (numéro 100 ou 112), en demandant l'assistance du SMUR. Entre-temps, il convient de prendre les mesures de secours classiques (telles que dégager les voies respiratoires, réanimation); la mise en place d'une voie intraveineuse peut également être utile.
- Certains symptômes peuvent nécessiter, en première ligne déjà, un traitement médicamenteux urgent, comme c'est le cas p.ex. en cas de dépression respiratoire due à une intoxication aux opiacés (administration de naloxone), de convulsions graves (administration de diazépam par voie rectale), d'agitation sévère (administration d'une benzodiazépine ou d'un antipsychotique), d'hypoglycémie sévère (administration de glucose ou de glucagon).
- Il convient ensuite d'évaluer la gravité de l'intoxication, entre autres à partir d'une (hétéro-)anamnèse et d'un examen clinique.

- A l'exception du glucose, du glucagon et de la naloxone, les antidotes spécifiques ne sont que rarement indiqués en première ligne.
- Bien que l'administration de charbon activé puisse être utile, son utilisation en première ligne n'est en principe pas recommandée en Belgique.

- Lorsqu'un **AINS** s'avère réellement nécessaire **chez un patient présentant un risque de complications gastro-intestinales** (entre autres âge avancé, antécédents d'ulcère gastro-duodénal, utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer des complications gastro-intestinales), plusieurs options sont proposées: soit un AINS COX-2 sélectif (en association à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) en cas de risque très élevé d'ulcère), soit un AINS classique en association à un IPP, au misoprostol ou à un antihistaminique H₂ (ce dernier à dose suffisamment élevée). Les données disponibles ne permettent pas de préconiser l'une de ces options comme premier choix, et on n'oubliera pas que le risque ne disparaît pas complètement avec ces mesures. Le choix doit aussi tenir compte des effets indésirables cardio-vasculaires liés aux AINS; une méta-analyse récente d'études randomisées renforce l'idée que tout AINS peut être associé à des effets indésirables cardio-vasculaires. Dans tous les cas, il convient de réduire au maximum la dose de l'AINS et de limiter la durée du traitement. [Pour plus d'informations, voir Folia de mars 2011]

PRINCIPAUX CHANGEMENTS DANS L'ÉDITION 2011 DU REPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS

La nouvelle édition du Répertoire Commenté des Médicaments (2011) est distribuée au mois de mai. La version imprimée reprend les spécialités disponibles en Belgique au 1^{er} janvier 2011. La version électronique du Répertoire sur notre site Web (www.cbip.be) correspond à la version imprimée du Répertoire 2011, si ce n'est que le site Web est mis à jour mensuellement en ce qui concerne les spécialités disponibles.

- Comme chaque année, tous les textes introductifs des différents chapitres ont été révisés, entre autres grâce à la collaboration de nombreux experts. Ces textes introductifs visent à positionner les médicaments, avec leurs avantages et inconvénients. Ils reflètent le niveau des connaissances en pharmacothérapie, sans en donner tous les détails possibles.
- Cette année, la classification des chapitres a été fortement remaniée. L'édition 2011 du Répertoire compte désormais 20 chapitres (voir plus loin). L'objectif est de rapprocher cette classification de la pratique, et donc de regrouper autant que possible les médicaments utilisés dans le cadre d'une même problématique. La «Gynécobstétrique», les «Pathologies ostéo-articulaires», «l'Oto-Rhino-Laryngologie» et la «Dermatologie» constituent désormais des chapitres. L'ostéoporose, la dépendance et d'autres sujets provenant du chapitre «Médicaments divers» sont repris dans des sous-chapitres thématiques.
- Au niveau des spécialités, le nom du sel, de l'ester ou du dérivé des substances actives est à nouveau mentionné en regard du principe actif. Cette information est toutefois plus précise: lorsque le dosage

du médicament est calculé sur base de la molécule complète (sel, ester ou autre dérivé), la partie ajoutée est mentionnée après une virgule, p. ex. «morphine, sulfate». Lorsque le dosage du médicament est calculé uniquement sur base de la partie active de la molécule, la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire entre parenthèses, par exemple «naxolone (chlorhydrate)».

- L'Introduction du Répertoire qui prend des informations pharmacothérapeutiques et administratives a également été modifiée en profondeur. En particulier, les interactions au niveau des isoenzymes CYP ont été entièrement révisées. La tâche n'était pas aisée, comme l'illustre bien la phrase suivante tirée du texte d'Introduction:

«Il n'est pas facile de faire le choix de mentionner ou non tel inducteur ou inhibiteur dans le tableau. En effet, les preuves concernant l'impact clinique de l'interaction font souvent défaut. On remarquera à ce sujet une discordance entre les différentes sources réputées que nous consultons: Stockley's Drug Interactions, The Top 100 Drug Interactions, Commentaren Medicatiebewaking et le site Web de Flockhart. La règle que nous nous sommes fixée consiste à ne reprendre dans le tableau que les inhibiteurs et les inducteurs qui sont cités dans au moins deux de ces sources. Nous avons toutefois fait une exception pour les médicaments plus récents pour lesquels l'information n'est pas encore complète, et n'est souvent pas encore mentionnée dans les ouvrages de référence.»

Un tableau alphabétique reprenant les différents substrats, inhibiteurs et inducteurs, a également été ajouté.

- Vous pouvez toujours envoyer vos remarques et suggestions concernant le Répertoire à l'adresse de correspon-

dance rédactionnelle: C.B.I.P., c/o Campus Heymans, Blok B, 1ste verdieping, De Pintelaan 185, 9000 Gent. E-mail: **redaction@cbip.be** (remarques concernant le contenu) ou **specialites@cbip.be** (remarques concernant les spécialités).

Classification des chapitres dans le Répertoire, édition 2011

1. Système cardio-vasculaire	11. Infections
2. Sang et coagulation	12. Immunité
3. Système gastro-intestinal	13. Médicaments antitumoraux
4. Système respiratoire	14. Minéraux, vitamines et toniques
5. Système hormonal	15. Dermatologie
6. Gynéco-Obstétrie	16. Ophtalmologie
7. Système uro-génital	17. Oto-Rhino-Laryngologie
8. Douleur et fièvre	18. Anesthésie
9. Pathologies ostéo-articulaires	19. Agents de diagnostic
10. Système nerveux	20. Médicaments divers

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

NOTIFICATION EN LIGNE D'EFFETS INDESIRABLES VIA WWW.FICHEJAUNE.BE

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) a lancé le site Web www.fichejaune.be pour la notification en ligne au Centre Belge de Pharmacovigilance des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments par les professionnels de la santé.

La notification en ligne est une alternative à la « fiche jaune » imprimée ayant comme objectif de rendre la notification d'effets indésirables *simple et conviviale*. Grâce à une *augmentation du nombre de notifications* et à une *amélioration de la qualité* de celles-ci, l'AFMPS souhaite contribuer à *l'amélioration*

de la connaissance du profil d'innocuité et, de cette façon, à une meilleure sécurité d'usage des médicaments.

Vous trouverez plus de renseignements sur la notification en ligne, ainsi que des informations générales au sujet de la pharmacovigilance, dans le communiqué « La notification d'effets indésirables en ligne via le site Web www.fichejaune.be », dans la rubrique « Bon à savoir » sur le site Web www.cbip.be (communiqué de 02/12/10).

Contact Centre belge de Pharmacovigilance: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

HEPATOTOXICITE DU PARACETAMOL A DOSE THERAPEUTIQUE CHEZ DES PATIENTS A RISQUE

Le paracétamol est bien toléré aux doses recommandées et constitue généralement le traitement de premier choix de la douleur et de la fièvre. Un surdosage important (à partir de 10 g chez l'adulte et de 150 mg/kg chez l'enfant), peut donner lieu à une hépatotoxicité grave avec ictère et parfois nécrose fatale. Cette hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Le seuil d'hépatotoxicité diminue chez les patients présentant les facteurs de risque suivants: en cas d'alcoolisme, de malnutrition chronique, d'insuffisance hépatique ou rénale et chez les adultes très maigres (< 50 kg). Il a été suggéré que le risque de toxicité hépatique du paracétamol est également accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. L'importance clinique de cette interaction n'est cependant pas prouvée.

D'autre part, il est possible que le paracétamol soit moins efficace chez les patients sous inducteur enzymatique, et il semble prudent de ne certainement pas dépasser la dose journalière maximale chez ces patients.

Le *British Medical Journal* [2010;341: c6764, avec courriers de lecteurs 2011;342:d625 et d628] a récemment attiré l'attention sur la survenue de deux cas d'hépatotoxicité grave suite à l'utilisation de paracétamol à la dose journalière maximale recommandée (4 g p.j.) chez des patients à risque.

- Le premier cas concernait un homme de 43 ans atteint de la maladie de Crohn qui avait reçu une dose de 4 g par jour de paracétamol per os. Quatre jours après le début du traitement, le patient présentait une insuffisance hépatique aiguë. Malgré une prise en charge rapide, le patient est décédé 8 jours plus tard. Il est probable que cette hépatotoxicité ait été favorisée par le poids extrêmement faible du patient (30 kg).
- Dans le second cas, il s'agissait d'une femme de 32 ans, pesant 44 kg et ayant des antécédents d'alcoolisme. Trois jours après le début du traitement par le paracétamol (4 g p.j. per os) pour traiter une douleur abdominale due à une gastrite, la patiente a présenté une insuffisance hépatique grave. Un traitement par la N-acétylcystéine a permis une évolution favorable de la fonction hépatique.

L'article du *British Medical Journal* ne remet pas en cause la recommandation d'utiliser de préférence le paracétamol pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, si nécessaire à des doses importantes (jusqu'à 4 g p.j.) pour obtenir une efficacité suffisante. On évitera néanmoins d'administrer une dose journalière supérieure à 3 g chez des adultes présentant des facteurs de risque tels que l'alcoolisme ou un poids inférieur à 50 kg.

