



# formul $R_x$ info

GENEESMIDDELENBRIEF

Bureau de dépôt Gand X  
P 408505  
Publié 4 fois par an  
[février, mai, septembre, novembre]

n° 2

## Nouveautés 2011

### 1 INTRODUCTION

Nous vous présentons, comme les années précédentes, une lettre d'information presque intégralement consacrée aux nouveautés pharmaco-thérapeutiques de l'année écoulée. Nous avons consulté des sources objectives et critiques, entre autres des articles de synthèse parus dans la Revue Prescrire, les Annals of Internal Medicine, l'American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, Geneesmiddelenbulletin, Minerva et les Folia Pharmacotherapeutica. Vous remarquerez, cette année aussi, l'absence de réelles « nouveautés » en termes de progrès des traitements pharmaco-thérapeutiques. D'autre part, tout comme les années précédentes, nous devons prêter une attention particulière aux dangers auxquels exposent certains traitements, qu'ils soient inhérents aux médicaments concernés ou causés par des interactions médicamenteuses. Après la partie de cette lettre consacrée aux nouveautés, vous trouverez quelques nouvelles brèves concernant: la transmission de germes par le stéthoscope et comment la prévenir, l'influence de la douleur sur les troubles du comportement chez les personnes atteintes de démence, les problèmes d'instabilité vésicale chez l'homme et, enfin, le choix des bas de contention dans la prévention du syndrome post-thrombotique.

### 2 AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

La *warfarine* reste le traitement anti-thrombotique de référence en cas de fibrillation auriculaire<sup>1</sup>. Le *dabigatran*, inhibiteur de la thrombine, est une alternative selon l'étude RE-LY publiée en 2009<sup>2</sup>. La valeur réelle de cette étude est fortement mise en doute, entre autres à cause du risque de biais dû à l'absence de double aveugle dans la comparaison entre la *warfarine* et le *dabigatran*. Des doutes subsistent également sur la dose optimale du *dabigatran*<sup>3</sup>. La prise de *dabigatran* impose une surveillance rigoureuse de la fonction rénale: une fonction rénale réduite comporte un risque accru de surdosage et d'hémorragies. Il n'existe pas d'antidote<sup>4</sup>. Le *rivaroxaban*, inhibiteur du facteur Xa, a récemment été enregistré pour la prévention thrombo-embolique dans la fibrillation auriculaire; l'*apixaban*, un autre inhibiteur du facteur Xa a fait l'objet d'études pour la même indication, mais n'a pas (encore) été enregistré pour cette indication.

Les produits utilisés dans la sclérothérapie des veines peuvent provoquer des accidents ischémiques « à distance »: crises migraineuses et troubles visuels, troubles cardiaques, thromboses artérielles périphériques, accidents cérébro-vasculaires et embolies pulmonaires<sup>5</sup>.

Une synthèse méthodique de la littérature de RCTs (total de 2272 patients) a étudié les valeurs cibles de pression artérielle (PA) chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique et l'impact de la pression artérielle sur l'évolution de la protéinurie. Aucun patient diabétique n'a pas été inclus. Une valeur cible de 125-130 mmHg/75-80 mmHg ne s'est pas avérée plus performante qu'une PA de 140 mmHg/90 mmHg. L'absence de patients diabétiques et la durée relativement courte des études incluses (respectivement en moyenne 2,2, 3,8 et 1,6 ans) rend plus difficile une extrapolation des observations à l'ensemble des patients atteints d'insuffisance rénale<sup>6</sup>.

Une revue de la littérature des RCTs sur le traitement antihypertenseur des diabétiques et des personnes avec glycémie à jeun élevée ou intolérance glucidique, tente de déterminer la valeur cible de PA chez ces patients<sup>7</sup>. Les études incluses ont comparé un contrôle intensif de la PA (pression artérielle systolique – PAS  $\leq$  135 mmHg) et un contrôle standard (PAS  $\leq$  140 mmHg). Le bénéfice a été observé au niveau de l'incidence de la mortalité globale et des AVC lors d'un contrôle intensif de la PAS comparé à un contrôle standard (une réduction relative de risque (RRR) de

mortalité de 10% [OR = 0,90 ; IC à 95%: 0,83 - 0,98], une RRR de 17% pour les AVC, mais une augmentation de 20% du risque relatif d'effets indésirables graves. Une atteinte de chiffres tensionnels encore plus bas (atteignant < 120 mmHg) montrait une baisse encore plus importante du risque d'AVC mais aussi une augmentation sensible des effets indésirables sévères). *Cibler une pression artérielle systolique non inférieure à 130 mmHg semble justifié.*

### 3 AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES

Le *prucalopride* est un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> de la sérotonine et est chimiquement apparenté au *cisapride*. Cette substance stimule la motricité intestinale et est proposée comme traitement de la constipation tenace. Son efficacité est modeste: une étude contrôlée versus placebo montre une réponse au placebo de 10 à 12%, et au *prucalopride* de 20 à 35%<sup>8</sup>. Les risques ont toutefois été mal évalués. En particulier, tout comme pour les médicaments possédant une structure chimique semblable, le *prucalopride* suscite des inquiétudes quant à sa sécurité cardiovasculaire. *Vu le bénéfice clinique limité pour une affection gênante mais sans risque vital, vu les incertitudes au sujet des effets indésirables potentiellement graves, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas de place pour le prucalopride*<sup>9</sup>.

En cas de diarrhée chronique, il faut toujours envisager la possibilité d'une étiologie médicamenteuse (iatrogène). Une utilisation plus ou moins prolongée de certains médicaments peut provoquer des colites microscopiques: les ISRS, les IPP, les flavonoïdes, l'*entacapone* (antiparkinsonien)<sup>10</sup>.

### 4 AFFECTIONS RESPIRATOIRES

L'*indacatérol*, un nouveau  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action, a été enregistré en Belgique pour le traitement symptomatique de la BPCO<sup>11</sup>. Au

niveau clinique, il n'a pas de plus-value thérapeutique versus bronchodilatateurs existants. Les effets indésirables de l'*indacatérol* sont comparables à ceux des autres  $\beta_2$ -mimétiques: toux, hyperglycémie, infections des voies respiratoires et tremblements. Des données indiquent que les effets indésirables cardiovasculaires seraient un peu plus fréquents qu'avec le *formotérol* (et le *tiotropium*)<sup>12,13</sup>.

Une RCT d'une durée d'un an a comparé l'efficacité du *tiotropium* avec celle du *salmétérol* dans la prévention des exacerbations aiguës de BPCO chez des personnes souffrant de BPCO modérée à très sévère. L'utilisation de *tiotropium* a statistiquement significativement prolongé le délai de survenue de la première exacerbation par rapport à l'utilisation de *salmétérol*, ainsi que le délai jusqu'à la première exacerbation sévère. Le *tiotropium* a également réduit le nombre d'exacerbations modérées et sévères. La mortalité et les effets indésirables étaient comparables<sup>14</sup>. *Les auteurs de cette étude suggèrent dans leur conclusion que les résultats de cette étude doivent clairement indiquer quel bronchodilatateur à longue durée d'action choisir pour le traitement symptomatique de la BPCO (modérée à très sévère). Une approche critique nous apprend cependant qu'il n'y a aucun motif de préférer le tiotropium*<sup>15</sup>. *Les limites méthodologiques importantes (le critère primaire n'a pas été évalué comme initialement prévu, 2 types de bronchodilatateurs ont été utilisés dans le groupe tiotropium versus 1 type dans le groupe salmétérol) nous font sérieusement douter de la valeur de cette étude.*

Quel traitement initial offre la plus longue durée de survie chez les personnes âgées atteintes de BPCO: un  $\beta_2$ -mimétique ou un anticholinergique? Une étude de cohorte rétrospective a tenté de répondre à

cette question. Seule l'efficacité des médicaments à longue durée d'action a été évaluée. La mortalité s'est avérée plus élevée chez les patients ayant reçu dans un premier temps un anticholinergique par rapport aux patients traités d'abord avec un  $\beta_2$ -mimétique. Il y avait également plus d'hospitalisations et de consultations aux urgences chez les utilisateurs d'un anticholinergique<sup>16</sup>. *La raison de cette petite différence n'est pas claire: est ce que ce sont les  $\beta_2$ -mimétiques qui prolongent la durée de survie ou les anticholinergiques qui augmentent la mortalité? Les études d'observation ne peuvent également pas apporter des résultats de fiabilité indiscutable.*

### 5 AFFECTIONS ENDOCRINOLOGIQUES

Dans le traitement de l'ostéoporose, le *ranélate de strontium* n'est pas plus efficace que l'*alendronate*. Par contre il peut provoquer des effets indésirables plus graves, parfois létaux: thrombose veineuse profonde, embolies pulmonaires, syndromes de Stevens-Johnson, pancréatites, convulsions, pancytopenies, ...<sup>17,18</sup>.

Que faire lorsque la *metformine* ne suffit plus pour le traitement du diabète de type II? Une synthèse méthodique des RCTs s'est penchée sur la question. Pour les patients qui n'atteignent pas la valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7%, l'ajout de sulfamides hypoglycémisants et d'insuline semble être l'option la mieux validée. Environ la moitié des patients qui prennent ce traitement atteignent une valeur d'HbA<sub>1c</sub> égale ou inférieure à 7%. Sur base de preuves moins convaincantes, les traitements suivants se sont avérés moins efficaces pour atteindre cette valeur cible: les incrétinomimétiques (*exénatide*, *liraglutide*), les glinides (*répaglinide*), les glitazones (*pioglitazone*), les inhibiteurs de la DPP-4 (*sitagliptine*, *saxagliptine*, ...) et l'*acarbose*. *Pour l'ensemble des résultats, l'intervalle de confiance est*

large, d'où la conclusion des auteurs que les différents antidiabétiques évalués sont probablement équivalents en ce qui concerne l'effet sur le taux d'HbA1c<sup>19</sup>.

Une méta-analyse en réseau a permis une recherche similaire quant au médicament à ajouter à un traitement combiné de metformine et de sulfamides hypoglycémiant. Les différents hypoglycémiant ont eu, ici aussi, le même effet sur l'HbA1c<sup>20</sup>.

Une étude indépendante a étudié les comparaisons directes pour évaluer les avantages et les inconvénients des monothérapies versus traitements associés dans le diabète de type II. En ce qui concerne la diminution de l'HbA1c, tous les traitements associés sont à peu près aussi efficaces, à l'exception des traitements ayant associé de la metformine à des sulfamides hypoglycémiant, à de la pioglitazone ou à des inhibiteurs de la DPP-4, tous plus efficaces. La plupart des monothérapies ont montré une efficacité comparable et ont diminué en moyenne l'HbA1c de 1%, sauf la metformine, plus efficace que les inhibiteurs de la DPP-4. Un traitement par sulfamides hypoglycémiant a exposé à un risque 4 à 5 fois plus grand d'hypoglycémies légères à modérées par rapport à de la metformine. L'utilisation de metformine était associée à une diarrhée significativement plus fréquente<sup>21</sup>. Cette étude souligne à nouveau l'intérêt de la metformine, aussi bien en monothérapie qu'en traitement associé.

Récemment publié, un guide de pratique de l'American College of Physicians concernant le traitement oral du diabète de type II s'est prononcé dans le même sens que les études précitées<sup>22</sup>.

Une méta-analyse de 3 études d'observation prospectives a évalué le risque fracturaire chez les patients diabé-

tiques au moyen d'une densitométrie osseuse et de l'outil d'évaluation du risque de fractures «FRAX» (Fracture Risk Algorithm) proposé par l'OMS. L'analyse a montré que le T-score utilisé habituellement pour indiquer un risque de fracture accru (-2,5) doit être ajusté pour les diabétiques vers -1,9 pour les femmes et -2,1 pour les hommes. L'algorithme FRAX devrait également être adapté pour les diabétiques, les critères actuellement appliqués sous-estimant le risque fracturaire chez ces patients. La cause de cette incidence accrue de fractures chez les diabétiques n'est pas connue<sup>23</sup>.

Une étude épidémiologique cas-témoins a exploré l'existence d'un lien possible entre un traitement par lévothyroxine (T4) et un risque fracturaire accru chez des personnes âgées de plus de 70 ans (moyenne de 82 ans). Par rapport à une consommation antérieure, une consommation actuelle de T4 a montré une incidence de fracture significativement plus élevée (OR = 1,88 ; IC à 95%: 1,75-2,05). Des doses moyennement fortes (44 - 93 µg/jour) et plus fortes (> 93 µg/jour) ont provoqué une incidence plus élevée que des doses faibles (< 44 µg/jour)<sup>24</sup>. Les auteurs de l'étude soulignent que les doses plus fortes de T4 peuvent être associées à des hyperthyroïdies iatrogènes qui peuvent diminuer la qualité et la densité de l'os et par conséquent augmenter le risque de fractures. L'étude ne donne aucune information sur les résultats des valeurs hormonales pour la thyroïde (taux de TSH en particulier), ni des examens radiologiques chez les patients inclus. Les résultats plaident cependant pour une surveillance stricte du traitement par T4 dans la population âgée.

En cas de substitution hormonale thyroïdienne, il est généralement conseillé de prendre le médicament thyroïdien le matin, et de préférence 20 à 30 minutes avant l'ingestion d'aliments ou

d'autres médicaments, ce qui optimiserait l'absorption intestinale. Une étude a évalué si la prise alternative de lévothyroxine pouvait améliorer les taux sériques de thyroxine et la fonction thyroïdienne. Un nombre limité de patients (90 ont terminé l'étude) a reçu de la lévothyroxine en double aveugle le matin ou le soir. La méthode d'administration a été inversée après 3 mois. Le critère primaire étaient les résultats biologiques de la fonction thyroïdienne. Par rapport à la prise matinale, la prise vespérale est associée à une baisse significative des valeurs de TSH et à une hausse significative des concentrations de T4 libre<sup>25</sup>. Ces données peuvent inciter à assouplir la recommandation d'une prise à jeun, également mentionnée dans le Formulaire MRS.

## 6 AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

L'étude CATIE-Ad a étudié l'efficacité des antipsychotiques atypiques versus placebo chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant un comportement psychotique ou agressif ou présentant un état d'agitation<sup>26</sup>. Le critère primaire était le délai jusqu'à l'arrêt du traitement (ce qui peut être considéré comme un critère de jugement de son efficacité). Un traitement par antipsychotiques atypiques n'a pas montré de bénéfice par rapport au placebo. Une nouvelle analyse de cette étude est parue en 2011<sup>27</sup>. Au cours de l'étude, la totalité du groupe a montré une régression globale des fonctions cognitives. Dans le groupe ayant reçu un traitement actif (pendant deux semaines ou plus) et dont deux tiers était sous inhibiteur des cholinestérases, cette régression s'est avérée significativement plus importante des points de vue statistique et clinique versus groupe placebo. Conclusion: les antipsychotiques semblent non seulement ne pas avoir d'utilité dans la prise en charge des troubles du comportement ou de psychose chez des patients souffrant d'une maladie d'Alzhei-

mer, mais favorisent également la régression cognitive. En un mot: administrer pendant deux semaines un antipsychotique à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer provoque une régression des fonctions cognitives qui correspond à une évolution spontanée d'un an<sup>28</sup>.

## 7 EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation de fortes doses de *citalopram* (40 mg et plus par jour) a été associée à un allongement de l'espace QT, avec un risque d'arythmie ventriculaire et de survenue de torsades de pointes... Cet effet indésirable semble également dépendre de la dose. L'association avec d'autres facteurs favorisant les torsades de pointe (bradycardie, hypokaliémie,...) requiert une circonspection particulière. L'utilisation concomitante de *cimétidine* augmente également ce risque<sup>29</sup>.

Un communiqué paru très récemment rapporte que l'utilisation d'*escitalopram* a également été associée à un allongement dose-dépendant de l'espace QT<sup>30</sup>. Pour les deux médicaments, il est recommandé de limiter la dose maximale chez les personnes âgées: le *citalopram* jusqu'à maximum 20 mg, et l'*escitalopram* jusqu'à maximum 10 mg par jour.

La *lévothyroxine* est un médicament à marge thérapeutique étroite. Le passage d'une spécialité à une autre peut provoquer une modification du taux hormonal sérique. Si une préparation en particulier permet une bonne régulation des taux hormonaux, il est recommandé de ne pas en changer. Si un changement est malgré tout nécessaire, il convient d'effectuer des contrôles supplémentaires<sup>31</sup>. Avec les médicaments à marge thérapeutique étroite, il est généralement déconseillé de passer d'un médicament à un autre similaire («no switch»). Une prescription en DCI n'est donc également pas recommandée dans ce cas<sup>32</sup>.

Une étude rétrospective montre que l'utilisation de *paracétamol* peut provoquer des hépatites fulminantes sans qu'il ne soit question de surdosage. Le paracétamol est un produit de comptoir (OTC) que l'on retrouve aussi dans de nombreuses associations de médicaments dont les noms ne nous permettent pas d'en déduire la présence. Dans ce cas précis, il faut veiller à éviter les surdosages (c.-à-d. dépasser les 4 g par jour maximum, et moins encore en cas de fonction hépatique altérée)<sup>33,34</sup>.

La FDA aussi a émis un avertissement concernant le surdosage en *paracétamol* et insiste auprès des producteurs pour ramener la dose par comprimé à 325 mg. Entre 1998 et 2003, le paracétamol a été la cause principale d'insuffisance hépatique aiguë aux Etats-Unis (dont la moitié a été attribuée à un surdosage accidentel). Un rapport du Center of Disease Control de 2007<sup>35</sup> confirme ces données. La FDA espère que la diminution de la dose par comprimé permettra surtout de réduire le nombre de surdosages accidentels<sup>36</sup>. Malgré ces considérations, le paracétamol reste l'antalgique et l'antipyrétique le plus sûr et également le premier choix dans ces indications.

La *chlorphénamine* est un antihistaminique H<sub>1</sub> (avec des propriétés sédatives et anticholinergiques) utilisé pour le traitement symptomatique des refroidissements. Elle peut toutefois être à l'origine de nombreux effets indésirables: somnolence, confusion, glaucome aigu et très rarement des cas d'agranulocytose. Les médicaments contenant cette substance sont en vente libre en Belgique<sup>37</sup>.

La sécurité cardiovasculaire des AINS a une nouvelle fois été étudiée. Cette fois-ci dans une méta-analyse en réseau (basée sur les études publiées, les communiqués de la FDA, les données de conférences et des firmes pharmaceutiques et des bases de données

bibliographiques d'études ayant comparé des AINS entre eux ou versus placebo). Par rapport au placebo, un risque plus grand d'infarctus aigu du myocarde a été observé avec le *rofécocixib*, ensuite du *lumiracoxib* (non disponible en Belgique). L'utilisation d'*ibuprofène* a été associée au plus grand risque d'AVC, suivi du *diclofénac*. L'*étoricoxib* et le *diclofénac* ont été associés à la plus grande mortalité cardiovasculaire. Le produit le plus sûr s'est avéré être le *naproxène* mais le risque d'évènement cardiovasculaire était aussi accru par rapport au placebo<sup>38</sup>. Une synthèse récente de la littérature des études d'observation contrôlées, avec des patients non institutionnalisés, évalue aussi le risque cardiovasculaire sous AINS; elle montre des constatations similaires, en mentionnant que le naproxène paraît être le produit le plus sûr, aux côtés de l'*ibuprofène* à faible dose<sup>39</sup>.

## 8 DIVERS

La prise de *tamoxifène* peut réduire le risque de récurrence de certains types de cancer du sein. L'iso-enzyme CYP2D6 transforme cette substance en métabolite actif. Les médicaments qui inhibent l'iso-enzyme CYP2D6 peuvent réduire l'activité du tamoxifène, ce qui augmente par conséquent à nouveau le risque de récurrence de carcinome mammaire. Différents médicaments sont incriminables, en premier lieu les ISRS *paroxétine* et *fluoxétine*. Ces substances peuvent réduire de 50% la formation du métabolite actif du tamoxifène<sup>40</sup>.

Une étude d'observation de cohorte a étudié les éventuelles conséquences de l'interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les bisphosphonates (l'*alendronate* en particulier). Les utilisateurs d'*alendronate* (sans IPP) ont montré une réduction significative du risque de fracture de la hanche (réduction relative de 39%), alors que les utilisateurs d'*alendronate* et d'un IPP ont montré une réduction

relative non-significative (19%). La diminution de la réduction relative du risque de fracture de la hanche dépendait de la durée totale d'utilisation d'IPP (perceptible à partir d'un seuil de consommation d'au moins 360 DDD [Daily Defined Dose]) et de l'âge (perceptible à partir de 70 ans). L'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> n'a pas eu d'impact sur l'efficacité de l'alendronate. La prise concomitante d'un IPP avec de l'alendronate ne semble pas avoir d'influence sur le risque de fractures vertébrales du bras ou de l'avant-bras<sup>41</sup>.

Une analyse cas-témoins rétrospective a évalué l'évolution dans les 30 premiers jours après la survenue d'un infarctus aigu du myocarde en fonction de l'utilisation ou non d'un IPP associé à de l'aspirine. Le risque d'évènement cardiovasculaire (récidive d'infarctus, AVC, décès d'origine cardiovasculaire) s'est avéré significative-

ment plus élevé chez les utilisateurs d'IPP par rapport aux patients uniquement sous aspirine: HR de 1,46 (IC à 95% de 1,33 à 1,61 ; p < 0,001), soit un risque supérieur de 46% pour le critère composite des évènements cardiovasculaires précités. Tous les IPP semblent pareillement impliqués. Le risque de survenue d'une hémorragie gastro-intestinale suite à la prise d'aspirine n'était pas plus faible chez les utilisateurs d'IPP<sup>42</sup>. *Ces résultats pourraient s'expliquer par une absorption réduite d'aspirine suite à une augmentation du pH gastrique due à la prise d'un IPP.*

Un commentaire sur cette étude<sup>43</sup> souligne l'absence de patients recevant du *clopidogrel*, pourtant un traitement de routine après la survenue d'un infarctus aigu du myocarde. Les auteurs de cette étude n'expliquent pas la raison pour laquelle les patients n'ont pas reçu de *clopidogrel*.

Une étude non en aveugle et limitée suggère que l'instauration précoce d'une large approche palliative (traiter symptomatiquement, favoriser une planification anticipée des soins, mobiliser de l'aide venant de l'entourage, ...) chez des personnes ayant un mauvais pronostic (dans ce cas chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules avec métastases) améliore la qualité et la durée de vie versus mise en place dans une phase ultérieure de la maladie d'un accompagnement palliatif intense<sup>44</sup>. *Ces résultats peuvent inciter les dispensateurs de soins à vaincre leur résistance à la mise en pratique d'un accompagnement palliatif par une équipe de soutien en soins palliatifs à un stade « précoce » d'une maladie très grave pouvant avoir une issue fatale.*

La liste de références peut être consultée sur le site web: [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

## DÉNOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES ET NOMS DES SPÉCIALITÉS CITÉES DANS CE FORMUL R/INFO

<i>Acarbose</i>	Glucobay®	<i>Liraglutide</i>	Victoza®
<i>Alendronate</i>	Fosamax® et plusieurs génériques	<i>Metformine</i>	Glucophage®, Metformax® et plusieurs génériques
<i>Apixaban</i>	Eliquis®	<i>Naproxène</i>	Aleve®, Apranax®, Naprosyne® et plusieurs génériques
<i>Chlorphénamine</i>	Kelargine®	<i>Paracétamol</i>	Dafalgan® et plusieurs génériques
<i>Cimétidine</i>	plusieurs génériques	<i>Paroxétine</i>	Seroxat® et plusieurs génériques
<i>Citalopram</i>	Cipramil® et plusieurs génériques	<i>Pioglitazone</i>	Actos®
<i>Clopidogrel</i>	Plavix® et plusieurs génériques	<i>Prucalopride</i>	Resolor®
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa®	<i>Ranélate de strontium</i>	Protelos®
<i>Diclofénac</i>	Voltaren®, Polyflam®, Motifene®, Cataflam® et plusieurs génériques	<i>Répaglinide</i>	Novonorm® et plusieurs génériques
<i>Dutastéride</i>	Avodart®	<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto®
<i>Entacapone</i>	Comtan®	<i>Salmétérol</i>	Serevent®
<i>Escitalopram</i>	Sipralaxa®	<i>Saxagliptine</i>	Onglyza®
<i>Étoricoxib</i>	Arcoxia®, Ranacox®	<i>Sitagliptine</i>	Januvia®
<i>Exénatide</i>	Byetta®	<i>Tamoxifène</i>	Nolvadex® et plusieurs génériques
<i>Fluoxétine</i>	Prozac® et plusieurs génériques	<i>Tiotropium</i>	Spiriva®
<i>Formotérol</i>	Foradil®, Formagal®, Formoair®, Novolizer Formoterol®, Oxis®	<i>Warfarine</i>	Marevan®
<i>Ibuprofène</i>	Brufen® et plusieurs génériques		
<i>Indacatérol</i>	Onbrez Breezhaler®		
<i>Lévothyroxine</i>	Elthyron®, Euthyrox®, L-Thyroxine®		

## NOUVELLES BRÈVES

### STÉTHOSCOPE ET TRANSMISSION DE MRSA ET DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Nous avons insisté dans le Formulaire MRS sur la possibilité de transmission de MRSA et de Clostridium difficile surtout par les mains du personnel soignant. Nous avons insisté sur les mesures préventives à prendre dans ce domaine. Une transmission de MRSA (ou enterobacter ou entérocoque) par du matériel, par exemple les claviers d'ordinateur des services de soins intensifs, avait déjà été signalée<sup>1</sup>.

Les stéthoscopes sont également un véhicule possible pour cette transmission. Des chercheurs étatsuniens ont évalué ce risque de façon quantitative ainsi que l'efficacité de méthodes de désinfection<sup>2</sup>.

Les stéthoscopes transmettent, dans leur modèle expérimental, 100% des spores de Clostridium inoculés sur leur surface mais proportionnellement moins de MRSA (2log<sub>10</sub> CFUs en moins). Pour éradiquer les spores de Clostridium des tampons avec alcool isopropylique prêt à l'emploi sont moins efficace qu'une compresse de gaze humidifiée à l'eau stérilisée ou à l'éthanol à 70°. Cette observation rejoint notre précédente communication sur l'élimination des spores de Clostridium par le lavage soigneux et prolongé des mains avec du savon plutôt qu'avec qu'une simple application de solution hydro-alcoolique.

Pour éliminer le MRSA par contre, ce sont les tampons alcoolisés et le nettoyage avec une compresse imbibée d'alcool qui sont plus efficace que le nettoyage avec une compresse imbibée d'eau stérilisée.

*Nous pouvons donc conclure qu'il est important de désinfecter la membrane de notre stéthoscope après chaque examen de patient contaminé par MRSA ou Clostridium difficile (et autres germes peut-être)*

*et que la méthode de désinfection doit être un nettoyage (friction) avec une compresse imbibée d'alcool.*

#### Références:

- 1 Anonymous. Des microbes sur les claviers d'ordinateur. Revue Prescrire 2001;218:458.
- 2 Vajravelu RK, Guerrero DM, Jury LA, et al. Evaluation of stethoscopes as vectors of Clostridium difficile and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Infect Control Hosp Epidemiol 2012 Jan;33:96.

### DOULEUR ET SYMPTÔMES COMPORTEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES DE LA DÉMENCE (SCPD)

Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD ou BPSD – Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) sont fréquents en cas de démence, surtout dans les stades avancés de celle-ci. Les SCPD ont une forte influence sur le fonctionnement et sur la qualité de vie du patient. Ils représentent en outre une (sur)charge de travail pour le personnel soignant et entraînent par conséquent plus d'admission en MRS.

Les SCPD ont une origine multifactorielle (facteurs neurobiologiques, physiques et environnementaux) et sont souvent liés à des «unmet needs» (besoins non rencontrés) du patient, dont la prise en charge inadéquate de la douleur.

Une étude transversale<sup>1</sup> portant sur 4156 résidents dans 57 maisons de repos recrutés dans 7 pays européens et en Israël, a évalué le lien entre la survenue de la douleur et les SCPD. Cette étude a été effectuée dans le cadre de l'étude Shelter. Cette étude a été menée dans le but de valider l'instrument interRAI-LTC (Long Term Care), instru-

ment d'évaluation qui répertorie divers domaines de fonctionnement du résident de MR(S) et signale les problèmes de soins potentiels et actuels.

La douleur a été évaluée dans les 3 jours précédant l'enregistrement des données (aussi bien sur base des plaintes de douleur que sur base des signaux non-verbaux), tout comme le comportement et les symptômes psychiatriques.

L'âge moyen des résidents est de 84,1 ans et 74,8% sont des femmes. 19,1% se sont plaints de douleur, 36,6% ont présenté des troubles du comportement et 21,3% des symptômes psychiatriques. La douleur a été associée au comportement social inadapté (OR: 1,37 ; IC à 95%: 1,04-1,80), à une résistance aux soins (OR: 1,41 ; IC à 95%: 1,08-1,83), à des pensées anormales (OR: 1,48 ; IC à 95%: 1,16-1,90), à des illusions (OR: 1,48 ; IC à 95%: 1,07-2,03). L'errance et la désorientation ont toutefois été moins observées en cas de douleur (OR: 0,74 ; IC à 95%: 0,55-1,00). L'association entre la douleur et l'errance, la résistance aux soins et les illusions s'est plus clairement manifestée lorsque l'intensité de la douleur était plus importante. Une augmentation de la douleur n'était pas associée à un comportement social inadapté, ni aux troubles du contenu de la pensée.

*L'association entre la douleur et les SCPD suggère que les personnes démentes expriment leur douleur au travers de troubles du comportement. L'errance et la désorientation, moins fréquentes lors des symptômes de douleur, sont des exceptions. Le traitement de la douleur avec des analgésiques a diminué l'agitation, comme le montrait une RCT<sup>2</sup> précédemment commentée<sup>3</sup>.*

## Références

- 1 Tosato M, Lukas A, van der Roest HG et al. Association of pain with behavioral and psychiatric symptoms among nursing home residents with cognitive impairment: Results from the Shelter study. PAIN (2011), doi:10.1016/j.pain.2011.10.007.
- 2 Husebo BS, Ballard C, Sandvik R et al. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomized clinical trial BMJ 2011;343:d4065.
- 3 Systematische pijnbehandeling kan gedragsstoornissen bij personen met dementie verminderen. Geneesmiddelenbrief 2012;19:8.

## SYNDROME D'INSTABILITÉ VÉSICALE CHEZ L'HOMME : ALPHA-BLOQUANT + ANTISPASMODIQUE ?

Dans le Formulaire MRS, nous décrivons l'intérêt limité des médicaments anticholinergiques antispasmodiques urinaires (oxybutynine ou médicaments plus récents) en cas d'incontinence urinaire de stress. Ce type d'incontinence est un des symptômes possibles mais non obligatoire d'un syndrome d'instabilité vésicale (SIV) avec généralement pollakiurie et nycturie. Comme mentionné dans le Formulaire MRS, les preuves de l'efficacité d'un entraînement vésical sont faibles pour cette indication et les études sont généralement effectuées chez les femmes. Burgio et coll' ont évalué l'efficacité d'un traitement comportemental (exercices des muscles du plancher pelvien, techniques de suppression de l'urgence, report de miction ; après apprentissage, 3 sessions par jour) versus oxybutynine retard (titrée de 5 à 30 mg/j) sur une durée de traitement de 8 semaines. Sont initialement inclus, 203 hommes, d'âge moyen de 64 ans, se plaignant d'un SIV avec pollakiurie et mictions urgentes avec ou sans incontinence. Les patients avec obstruction à l'évacuation de la vessie sont exclus d'emblée et éliminés après

la réussite d'un traitement d'épreuve avec un alpha-bloquant (tamsulosine) sur l'amélioration des symptômes. Ce traitement alpha-bloquant est par ailleurs poursuivi pendant l'étude. Cette étude montre l'équivalence des deux traitements sur le critère primaire nombre de mictions ( $p=0,006$  en per protocole,  $p=0,003$  en analyse ITT + LOCF). Pour les 46 patients avec incontinence, il n'y a également pas de différence entre les deux traitements. *Cette étude ne permet pas de conclusion chez les hommes qui ne prennent pas d'alpha-bloquant.*

## Référence

- 1 Burgio KL, Goode PS, Johnson TM, et al. Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the male overactive bladder treatment in veterans (MOTIVE) trial. J Am Geriatr Soc 2011;59:2209-16.

## Explication des termes statistiques (voir [www.Minerva-ebm.be](http://www.Minerva-ebm.be))

- Analyse par protocole et analyse en intention de traiter: Dans une analyse par protocole, on exclut de l'analyse des résultats tous les patients qui ne répondent pas strictement aux critères stipulés dans le protocole. Dans une analyse en intention de traiter, en revanche, tous les patients randomisés sont repris dans l'analyse.
- Analyse LOCF (last observation carried forward): Dans une analyse LOCF, la dernière observation de chaque participant est considérée comme le résultat final à prendre en considération, même si le moment de cette observation ne coïncide pas avec le moment prévu pour la mesure.

## BAS DE CONTENTION : CUISSE VS GENOU EN PRÉVENTION DU SPT

Les bas de contention élastiques assurent la prévention d'un syndrome post-thrombotique (SPT) chez les patients qui présentent une throm-

bose veineuse profonde (TVP). Un guide de pratique international<sup>1</sup> récent recommande l'utilisation de ces bas chez les patients qui présentent une TVP proximale et ceci, pendant au moins deux ans après sa survenue. Dans la pratique, beaucoup de médecins ont une préférence pour l'utilisation de bas de contention jusqu'au niveau de la cuisse plutôt que jusqu'au niveau du genou, essentiellement chez les patients avec une TVP proximale étendue. Ils considèrent que le port de bas de contention au niveau de la cuisse confère un plus haut degré de prévention d'un SPT<sup>2</sup>.

Une étude randomisée<sup>3</sup> portant sur 267 patients ayant présenté un premier épisode de TVP proximale, a comparé pendant 3 ans l'influence du port de bas de contention jusqu'au niveau de la cuisse vs genou sur la prévention des SPT. En outre, les patients ont mentionné le nombre d'heures par jour de port de ces bas de contention et les effets indésirables (picotements, irritations, allergies) qui se sont manifestés.

L'âge moyen était de 68 ans et il y avait un peu plus d'hommes parmi les participants. Initialement, tout le monde a été traité avec des anticoagulants: héparines de bas poids moléculaire avec en relais des antagonistes de la vitamine K pendant au moins 3 mois, avec un INR cible entre 2 et 3. Les chercheurs n'ont pas pu montrer de plus-value du port des bas de contention jusqu'au niveau de la cuisse par rapport aux bas jusqu'au niveau du genou. Après trois ans, 32,6% des patients dans le groupe ayant porté des bas jusqu'au niveau de la cuisse et 35,6% des patients ayant porté des bas jusqu'au niveau du genou, ont développé un SPT (HR adapté= 0,93 ; IC à 95%: 0,62-1,41).

Il n'est pas vraiment surprenant de constater que les bas jusqu'au niveau de la cuisse ont été moins bien supportés par les patients que les bas jusqu'au niveau du genou. 40,7% des patients avec des bas jusqu'au

niveau de la cuisse versus 27,3% des patients avec des bas jusqu'au niveau du genou, ont présenté des effets indésirables ( $p=0,017$ ), qui pour 21,5% (bas cuisse) et 13,6% (bas genou) ont entraîné un arrêt prématuré du traitement ( $p=0,11$ ). Seuls deux tiers des patients attribués au groupe des bas jusqu'au niveau de la cuisse ont porté leurs bas pendant la plus grande partie de la journée. Les patients avec des bas jusqu'au niveau des genoux ont porté ces bas dans 83% des cas ( $p=0,003$ ). Même en tenant compte de la différence en termes d'observance thérapeutique, les bas jusqu'au niveau de la cuisse ne sont pas plus efficaces que les bas jusqu'au niveau du genou dans la prévention de SPT (HR adapté= 1,1 ; IC à 95%: 0,69-1,76).

*Les bas jusqu'au niveau du genou doivent être considérés comme les bas de contention élastiques de*

*premier choix en prévention de SPT chez les patients présentant une TVP proximale. Ils ont la même efficacité que les bas jusqu'au niveau de la cuisse, mais sont mieux tolérés et sont meilleur marché.*

#### Références

- 1 Guyatt. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: Evidence-based Clinical Practice Guidelines. American College of Chest Physicians. 2012;(141): p. 7S-47S.
- 2 Kahn. Use of elastic compression stockings after deep venous thrombosis: a comparison of practices and perceptions of thrombosis physicians and patients. J Thromb Haemost. 2003; 1(3): p. 500-506.
- 3 Prandoni. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. Blood. 2012;(119).

**Rédacteur en chef et responsable d'édition:** J.P. Sturtewagen

**Rédacteur en chef adjoint:** P. Chevalier

**Rédaction:** T. Christiaens, H. Decat, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys

**Collaborateurs:** D. Boudry, T. Gilliet, S. Vanderdonck

**Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info:** redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

**Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses:** Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

**Editeur responsable:** K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

**Site web:** www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.





1. European society of cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
3. Dabigatran for atrial fibrillation. Why we can not rely on RE-LY. Therapeutics Letter Issue 80. January - March 2011.
4. Dabigatran et fibrillation auriculaire. Une alternative à la warfarine dans certains cas. *Rev Prescrire* 2011;31:888-92.
5. Sclérosants veineux: troubles ischémiques à distance. *Rev Prescrire* 2011;31:189.
6. Upadhyay A, Earley A, Haynes S et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;154:541-8.
7. Bangalore S, Kumar S, Lobach I et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.
8. Prucalopride. *Aust Prescr* 2012;35:34.
9. Prucalopride. Dans la constipation chronique : des risques trop mal cernés. *Rev Prescrire* 2011;31:90-4.
10. Colites microscopiques dues aux médicaments. *Rev Prescrire* 2011;31:832.
11. Informations récentes avril 2011. *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;38:44.
12. <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-onbrez.pdf>
13. Indacatérol. Un bêta-2 stimulant de longue durée d'action, sans plus dans la BCPO. *Rev Prescrire* 2011;31:328-32.
14. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
15. Chevalier P. Tiotropium et BPCO: moins d'exacerbations? *Minerva* 2011;10:67-8.
16. Gershon A, Croxford R, To T et al. Comparison of inhaled long-acting  $\beta$ -agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2011;154:583-92.
17. Strontium ranélate: trop d'effets indésirables. *Rev Prescrire* 2011;31:268.
18. Strontium ranélate: trop d'effets indésirables (suite) *Rev Prescrire* 2011;31:910.
19. Esposito K, Bellastella G, Giugliano D. When metformine fails in type 2 diabetes mellitus. (Research letter) *Arch Intern Med* 2011;171:365-6.
20. Gross J, Kramer C, Leitão C et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9.
21. Bennett W, Maruthur N, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
22. Qaseem A, Humphrey L, Sweet D et al. Oral pharmacological treatment of type2 diabetes mellitus: a clinical practical guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med* 2012 ;156:218-31.
23. Schwartz A, Vittinghoff E, Bauer D et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:2184-92.
24. Turner M, Camacho X, Fischer H et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011;342:d2238. doi: 10.1136/bmj.d2238.
25. Bolk N, Visser T, Nijman J et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake. A randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
26. Schneider L, Tariot P, Dagerman K, et al. CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.

27. Vigen C, Mack W, Keefe R et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168:831-9.
28. Chevalier P. Antipsychotiques et démence : aggravation plus rapide des troubles cognitifs. *Minerva Online* 2012-01-28.
29. U.S. FDA "FDA drug safety communication: abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide)" Aug 24<sup>th</sup> . [www.fda.gov](http://www.fda.gov) 2011.
30. Wat heeft 2011 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen. *GeBu* 2012;46:3.
31. Remplacement d'une spécialité à base de lévothyroxine par une autre: précautions à prendre. *Rev Prescrire* 2011;31:260.
32. [http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite\\_efficacite\\_bioequivalence/](http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence/)
33. Paracétamol et transplantations hépatiques. *Rev Prescrire* 2011;31:833.
34. Sabaté M, Ibañez L, Perez E et al. Paracetamol in therapeutic dosage and acute liver injury: causality assessment in a prospective case series. *BMC gastroenterology* 2011;11:80.
35. Bower WA, Johns M, Margolis H et al. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2459-63.
36. FDA Drug safety communication. [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm)
37. Actifed états grippaux®: recyclage d'une spécialité à éviter. *Rev Prescrire* 2011;31:422.
38. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086 doi 10.1136/bmj.c7086.
39. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011Sep; 8 (9):e1001098.
40. Tamoxifène et inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2D6: prudence. *Rev Prescrire* 2011;31:190-2.
41. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011;171:998-1004.
42. Charlot M, Grove E, Hansen P et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;321:d2690 doi:10.1136/bmj.d2690.
43. Juurlink D. Patients treated with aspirin after a first myocardial infarction who also receive a proton pump inhibitor have a higher incidence of cardiovascular events; *Evidence-Based Medicine* 2012;17:33-4.
44. Temel J, Greer J, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.