



formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

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

n° 2

Nouveautés 2014

Comme les années précédentes, l'année 2014 a vu la publication de très nombreux articles en pharmacothérapie dans des revues de qualité. La rédaction de FormulR Info a tenté de sélectionner, dans cette foison d'informations, les données importantes pour notre groupe-cible (les personnes âgées fragilisées). Nous avons principalement puisé notre inspiration dans des articles de synthèse de La Revue Prescrire, Drug and Therapeutics Bulletin, Geneesmiddelenbulletin et Annals of Internal Medicine.

Nous avons ajouté nos commentaires concernant plusieurs des sujets sélectionnés dans le but de les préciser ou de les contextualiser. Bonne lecture !

1 AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

Les guides de pratique clinique (GPC) recommandent de maintenir les **apports quotidiens en sel** (NaCl) au-dessous de 6 g (c'est-à-dire 2,4 g de sodium). Or, certaines formes galéniques de médicaments d'utilisation

courante contiennent une quantité considérable de sel (ainsi, le comprimé effervescent de Dafalgan® 500 mg contient 412 mg de sodium et celui de Dafalgan® Forte contient 565 mg de sodium). Une vaste étude cas-témoins a constaté une corrélation entre la consommation de comprimés effervescents, dispersibles ou solubles, contenant beaucoup de sel et l'apparition d'affections cardiovasculaires². Le risque d'apparition d'un événement cardiovasculaire (critère de jugement composite primaire: infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, décès de cause cardiovasculaire) était significativement supérieur chez des utilisateurs réguliers de médicaments contenant du sel, versus personnes qui avaient pris les mêmes médicaments, mais présentés sans sel. *Vous trouverez dans les Folia Pharmaco-therapeutica 2014;41:98 un renvoi vers une liste extensive, mais non limitative des taux de sodium dans les médicaments. Le site internet du CBIP permet de consulter une liste exhaustive <http://www.cbip.be/Folia/Index.cfm?FoliaWelk=F41F11E>.*

Un GPC étatsunien pour le **traitement**

de l'hypertension artérielle a été publié³. En plus des recommandations générales, des recommandations spécifiques ont été formulées pour certains groupes d'âge ou ethniques. Le GPC veut répondre aux questions suivantes : l'état de santé s'améliore-t-il si un traitement médicamenteux est instauré à partir d'une certaine valeur tensionnelle ; le fait de viser une valeur tensionnelle spécifique conduit-il à un meilleur état de santé ; existe-t-il une différence entre les diverses classes d'antihypertenseurs pour certains paramètres de santé ? Le GPC mentionne que, pour des personnes de 60 ans et plus, il faut viser une pression artérielle de 150/90 mmHg (et 140/90 chez des sujets plus jeunes). Ces chiffres valent également pour des patients diabétiques et ceux qui présentent une néphropathie chronique d'origine non diabétique. Dans la population caucasienne, le traitement initial peut comporter un diurétique thiazidique (ou thiazide-like), un antagoniste calcique, un IECA ou un sartan. Si les chiffres tensionnels visés ne sont pas atteints dans le mois, on peut augmenter la dose

et ajouter un second ou si nécessaire un troisième médicament. L'emploi simultané d'un IECA et d'un sartan est déconseillé. Un article a comparé la teneur de différents GPC récents concernant l'hypertension⁴. En règle générale, ces GPCs sont univoques, mais il existe aussi des disparités. Entre autres, les valeurs-cibles chez les personnes âgées ou diabétiques ne sont pas identiques dans tous les GPCs. La définition de personnes âgées n'est également pas univoque : pour un GPC c'est plus de 60 ans, pour une autre 65 et pour d'autres encore (la plupart), 80 ans. Les valeurs-cibles varient de 140/90 mmHg à 150/90 mmHg pour les personnes âgées. Les valeurs pour les diabétiques varient de 130/80 à 140/85 mmHg.

Bien que l'on déconseille l'**association d'anticoagulants oraux et d'un antiagrégant plaquettaire** dans le traitement de la fibrillation auriculaire, en raison du risque hémorragique, cette association est encore souvent prescrite dans la pratique⁵. Un traitement combiné est défendable si un syndrome coronarien aigu ou une intervention coronaire percutanée a eu lieu au cours de l'année précédente, mais on considère comme inadéquat de poursuivre ce traitement au-delà d'un an. Dans l'étude mentionnée, 95% des patients ne présentaient pas d'indication pour recevoir un traitement combiné (souvent un anticoagulant oral + aspirine). Les auteurs mentionnent comme une des raisons d'un traitement non indiqué un simple oubli des prescripteurs d'arrêter le traitement après la période où il était indiqué. Cette étude souligne la nécessité d'une révision régulière d'un traitement médicamenteux.

Un GPC de la « European Society of Cardiology »⁶ recommande l'emploi d'un anticoagulant avec deux antiagrégants plaquettaires (aspirine + clopidogrel ou une autre thiéno-

pyridine) dans la phase aiguë d'un infarctus non-STEMI. Une utilisation prolongée de deux antiagrégants plaquettaires est conseillée pendant un an, mais pas plus.

2 DOULEUR

Le GPC de NICE pour le traitement de la **douleur neuropathique** a été mis à jour⁷. Dans le précédent GPC, recommandation était donnée de faire appel en premier lieu à la prégabaline. La recommandation actuelle est de choisir entre l'amitriptyline, la duloxétine, la gabapentine ou la prégabaline. S'il apparaît que le premier traitement est inefficace ou mal supporté, on peut faire appel à d'autres médicaments. Si nécessaire, on peut essayer un troisième ou un quatrième médicament. Le tramadol entre en ligne de compte comme médicament de recours, mais pas pour un usage chronique. L'emploi d'une crème à la capsaïcine (non disponible en Belgique) peut s'avérer utile pour la douleur neuropathique localisée lorsqu'un traitement oral ne convient pas. Dans la névralgie du trijumeau, on choisit la carbamazépine. En cas d'inefficacité de ce produit, le GPC conseille d'adresser le patient à un spécialiste. Le GPC ne recommande pas d'instaurer des traitements tels que la morphine, le cannabis ou des emplâtres à la capsaïcine (disponibles en Belgique), sans avis spécialisé préalable.

3 VITAMINES

Vitamine D et mortalité. Une synthèse méthodique de la littérature et une méta-analyse⁸ montrent qu'un taux trop faible de vitamine D (25(OH)D < 30 ng/ml) est associé à une augmentation de 35% de la mortalité cardiovasculaire. Un supplément de vitamine D réduit de 11% la mortalité totale. Une autre analyse de données⁹ constate un doublement de la mortalité dans un groupe présen-

tant un taux très bas de vitamine D (0-9 ng/ml) par rapport au groupe présentant le taux sérique plus élevé (> 30 ng/ml). Une troisième étude¹⁰ a observé que des sujets appartenant au quintile inférieur de taux de vitamine D présentaient un risque accru de décès toutes causes confondues et de décès cardiovasculaires, en plus d'une mortalité par cancer accrue. toutes ces études étaient des études d'observation. On ne peut dès lors en conclure qu'il existe un lien causal entre la vitamine D et la mortalité. Une synthèse méthodique Cochrane¹¹ estime que l'administration de suppléments de vitamine D à des adultes sains réduit le risque de mortalité (NNT = 150 sur 5 ans pour « sauver » une vie). La « US Preventive Task Force » estime que les preuves disponibles ne sont pas assez convaincantes pour recommander le dosage systématique des taux de vitamine D chez des adultes asymptomatiques¹². Toutes ces données proviennent d'études d'observation. Elles ne nous disent pas grand-chose sur la population étudiée, de sorte que l'extrapolation de ces résultats à une population plus âgée est spéculative.

Une synthèse méthodique de la littérature a montré que l'**administration de vitamine D** à une population âgée qui ne présente pas de carence en vitamine D n'exerce pas d'effet favorable sur la densité minérale osseuse¹³. Ceci vaut tant pour la colonne vertébrale que pour la hanche. Il n'existe pas de consensus universellement admis concernant la valeur-seuil de vitamine D au-dessous de laquelle le risque de fracture augmenterait¹⁴.

4 AFFECTIONS GASTROINTESTINALES

Une étude cas-témoins suggère que l'emploi prolongé et ininterrompu (2 ans et plus) de **médicaments**

antiacides (tant les inhibiteurs de la pompe à protons que les antihistaminiques H2) peut aller de pair avec une résorption réduite de la vitamine B12, ce qui peut finalement mener à une carence de vitamine B12¹⁵. La signification de cette constatation ne peut être déduite de l'étude, mais elle nous incite à la prudence lors de l'emploi prolongé de ces médicaments. *L'utilisation à long terme des IPP avait déjà été mise en rapport avec un risque accru de fractures ostéoporotiques, un risque accru d'infections par Clostridium difficile et Campylobacter jejuni, ainsi qu'avec un risque accru d'infections par pneumocoques et d'hypomagnésémie.*

5 AFFECTIONS ENDOCRINIENNES

De plus amples données ont été publiées au sujet de l'emploi de **médicaments agissant par la voie de l'incrétine** dans le traitement du diabète. Sur base de rapports de cas cliniques et de surveillance post-marketing, il y avait des craintes au sujet d'un risque accru d'apparition de pancréatite lors de l'emploi de ces médicaments. Une synthèse méthodique de la littérature avec méta-analyse inclut les études randomisées ou non¹⁶ concernant les incrétinomimétiques (analogues du GLP-1) et les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4) versus placebo, modifications du style de vie ou autres médicaments antidiabétiques. Il n'y a pas de différence dans l'incidence de pancréatite entre les utilisateurs des incrétinomimétiques ou gliptines et le groupe témoin. *Mentionnons quand-même une recommandation négative de la Revue Prescrire au sujet de l'emploi des gliptines¹⁷ parce que leur faible activité ne compense pas leurs inconvénients potentiels. En outre, nous manquons d'expérience avec ces médicaments.*

Une synthèse méthodique de la littérature a révélé que l'emploi des

inhibiteurs de la DPP-4 ou **gliptines** entraîne un risque accru d'insuffisance cardiaque¹⁸. *C'est particulièrement vrai pour les personnes avec un risque cardiovasculaire élevé, chez lesquelles une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été constatée. La Revue Prescrire plaide contre l'emploi des gliptines (seules ou en association) à la lumière du profil d'effets indésirables et du manque de preuves d'efficacité sur les complications du diabète.*

6 AFFECTIONS RESPIRATOIRES

Une étude rétrospective de cohorte en médecine générale a montré que des inhalateurs associant de **fortes doses de corticostéroïdes inhalés** sont souvent prescrits à des patients asthmatiques, même s'ils n'ont jamais utilisé de corticostéroïdes inhalés auparavant¹⁹. De même, des patients qui avaient reçu auparavant un corticostéroïde inhalé, se voyaient prescrire lors de l'instauration de la formule combinée (LABA + corticostéroïde inhalé) une dose (beaucoup) plus forte de corticostéroïde inhalé. Or, dans le traitement de l'asthme, on doit toujours viser la dose de corticostéroïde la plus faible possible. *Il est judicieux que le médecin prescripteur soit parfaitement conscient de la dose et de la puissance du corticostéroïde inhalé qui se trouve dans la préparation combinée. En tout cas, le formulaire MRS déconseille l'emploi de préparations combinées.*

Une synthèse méthodique Cochrane a montré que des personnes présentant une BPCO et traitées par le **tiotropium** développaient moins d'exacerbations (traitées à l'aide de corticostéroïdes oraux et/ou antibiotiques) que les utilisateurs d'un placebo²⁰. Aucune différence n'a été constatée en matière d'hospitalisations ou de mortalité. Le NST pour prévenir une exacerbation est de 16 sur 1 an de traitement. De

même, le rôle que pourrait jouer le tiotropium dans le traitement de l'asthme a été étudié. Les auteurs d'une synthèse méthodique de la littérature²¹ concluent que le tiotropium pourrait jouer un rôle dans l'asthme modéré à sévère qui ne peut être contrôlé à l'aide de corticostéroïdes inhalés ou d'un β -mimétique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé. Les valeurs spirométriques restent significativement meilleures du point de vue statistique mais la question de savoir dans quelle mesure ceci a un impact sur les paramètres cliniques à long terme reste sans réponse. Depuis, deux autres anticholinergiques à longue durée d'action sont enregistrés en Belgique pour le traitement de la BPCO : l'aclidinium et le glycopyrronium. Une troisième molécule (l'umécldinium) est également enregistrée pour le traitement de la BPCO, mais en association fixe avec un β -mimétique à longue durée d'action (le vilantérol). Une association fixe de glycopyrronium et d'indacatérol (un β -mimétique à longue durée d'action) est également disponible. Pour l'aclidinium, le seul effet prouvé est l'effet à haute dose sur des critères de jugement spirométriques²². Le glycopyrronium est plus efficace que le placebo, mais une plus-value par rapport au tiotropium, beaucoup mieux évalué n'est pas démontrée²³. Nous disposons de particulièrement peu de preuves en faveur de l'emploi d'associations fixes d'un anticholinergique à longue durée d'action et d'un β -mimétique à longue durée d'action²⁴.

Il est donc justifié de se demander pourquoi les directives GOLD, dans leur mise à jour de 2014²⁵ recommandent l'emploi de tels moyens chez les patients dits de groupe D (symptômes importants et risque élevé d'exacerbations).

7 AFFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES

L'EMA (European Medicines Agency) déconseille l'emploi du **ranélate de strontium** dans le traitement de l'ostéoporose²⁶. La Revue Prescrire s'était déjà prononcée une année plus tôt en ce sens²⁷. Le ranélate de strontium exerce un effet modeste chez des personnes présentant une ostéoporose. Le traitement de 1.000 personnes pendant 1 an permet de prévenir 5 fractures non-vertébrales, 15 nouvelles fractures vertébrales et 0,4 fracture de la hanche. Au cours de la même période, le ranélate de strontium est associé à 4 événements cardiaques sévères (notamment infarctus du myocarde) et 4 accidents thromboemboliques supplémentaires par comparaison au placebo. En outre, l'emploi du ranélate de strontium est à l'origine de réactions cutanées sévères, d'attaques épileptiformes, d'hépatite et d'une baisse du nombre de globules rouges.

En Belgique, en 2013, le ranélate de strontium a été prescrit à environ 6.500 personnes de plus de 75 ans²⁸.

Il est démontré que divers médicaments augmentant la **densité minérale osseuse** peuvent prévenir l'apparition de fractures vertébrales ou non. Une mise à jour d'une synthèse méthodique de la littérature a comparé cet effet pour les divers médicaments²⁹. Peu d'études sont publiées avec des comparaisons directes entre les différents médicaments contre l'ostéoporose. Les comparaisons sont dès lors souvent déduites d'analyses en réseau. Les résultats permettent de supposer que les différences en efficacité entre les différents médicaments sont faibles, à l'exception du raloxifène et de l'acide ibandronique. Le premier médicament ne montre qu'une diminution des fractures vertébrales, mais non des fractures non-vertébrales. Les études avec l'acide ibandronique n'ont jamais analysé les fractures vertébrales comme critère de jugement.

Cette *synthèse* ne montre donc pas clairement si ces résultats valent pour des femmes ostéoporotiques avec un risque élevé de fractures, ou pour toute personne présentant des antécédents de fractures éventuellement ostéoporotiques. *Un rapport de KCE³⁰ (KCE reports 159B) examine en détail le dépistage et la prévention de fractures chez des personnes avec ou sans des antécédents de fractures ostéoporotiques.*

Les résultats d'une synthèse méthodique Cochrane semblent porteurs d'espoir pour **l'utilité d'exercices dans la coxarthrose³¹**. Les résultats des RCTs ont été sommé et ont montré sur base de preuves de bonne qualité que les exercices ont un effet favorable sur la douleur et la fonction physique chez des personnes atteintes de coxarthrose.

On considère la **colchicine** comme une alternative aux AINS dans le traitement de la goutte aiguë, entre autres parce que ces derniers peuvent provoquer de nombreux effets indésirables ou sont contre-indiqués en cas de comorbidités³². Le niveau des preuves en faveur de la colchicine est cependant faible. Une mise à jour d'une synthèse méthodique Cochrane³³ a comparé l'effet d'une dose élevée de colchicine versus placebo, d'une haute dose versus faible dose, et d'une faible dose versus placebo. Les preuves, qualifiées de faible qualité, plaident en faveur de l'emploi de petites doses de colchicine (moins de 2 mg par traitement) et contre l'emploi de hautes doses (jusque 4,8 mg par traitement). En effet, une haute dose n'apportait aucun avantage clinique supplémentaire par rapport à une faible dose, mais créait plus d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal. La faible dose ne créait pas plus d'effets indésirables que le placebo. *La colchicine est une substance avec une marge thérapeutique étroite qui, en particulier chez des personnes avec une fonc-*

tion rénale réduite, peut générer des effets indésirables particulièrement importants, avec des suites potentiellement fatales^{34,35}.

Les preuves soutenant l'efficacité des **AINS dans le traitement de la crise de goutte** ne semblent pas convaincantes. C'est ce que montre une synthèse méthodique Cochrane³⁶. L'article attire l'attention sur le manque d'études contrôlées versus placebo. Les comorbidités et les préférences du patient guident le choix dans ce domaine. *Le formulaire MRS souligne que les corticostéroïdes sont une alternative valable si les AINS et la colchicine sont contre-indiqués, et sélectionne la méthylprednisolone. Le dosage dans le cas présent est l'équivalent quotidien de 35 mg de prednisolone pendant 5 jours³⁷.*

8 AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Une synthèse méthodique de la littérature a montré que nous disposons de plusieurs moyens de dépistage «rapides» capables de détecter la **démence** de façon assez adéquate. Le plus étudié est le MMSE (Mini Mental State Examination). d'autres tests sont également utilisés plus ou moins fréquemment, comme le Clock Drawing Test, le Mini-Cog, le Memory Impairment Screen, l'Abbreviated Mental Test, etc. Il n'y a pas de preuve qu'un dépistage améliore la prise de décision. Un effet clinique pertinent d'interventions auprès de personnes chez lesquelles un déclin cognitif est démontré précocement n'est pas franc³⁸. *On a plaidé jadis pour dépistage ciblé (détection de cas) d'une démence débutante³⁹.*

9 INFECTIONS

La Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) a modifié la recommandation concernant l'utilisation de la **nitrofurantoïne**.

Jusqu'à présent, l'utilisation de la nitrofurantoïne était déconseillée pour toute personne avec une clairance de créatine < 60 ml/min. Après révision des preuves disponibles, on recommande actuellement d'éviter l'utilisation de la nitrofurantoïne chez des personnes ayant une GFR < 45 ml/min/1,73 m². Si nécessaire, un traitement est possible chez des personnes avec une GFR de 30 à 44 ml/min/1,73 m², pour autant qu'il s'agisse d'un traitement de courte durée (3 à 7 jours). Un usage prudent est conseillé, lorsqu'il s'agit de résistance multiple et lorsque les avantages d'un traitement à la nitrofurantoïne sont supérieurs aux inconvénients éventuels⁴⁰.

Vacciner quand même contre les pneumocoques? Les résultats d'une vaste étude CAPIA ont été communiqués lors d'un congrès. Cette étude (sponsorisée et co-publiée par le producteur) a mesuré versus placebo l'efficacité du vaccin conjugué à 13 valences contre les pneumocoques (PCV13) dans la prévention d'un premier épisode de pneumonie à pneumocoques chez des personnes de plus de 65 ans (critère de jugement primaire). Le vaccin ou le placebo a été administré à 84.496 volontaires (les résidents de maisons de soins étaient exclus). Trois ans et demi après la fin du recrutement, un nombre suffisant de pneumonies était enregistré pour satisfaire aux conditions statistiques. Les auteurs font état d'une réduction de quelque 45%, exprimée en chiffres relatifs. En chiffres absolus, le résultat est bien moins spectaculaire : 49 cas d'un premier épisode de pneumonie à pneumocoques dans le groupe vacciné contre 90 dans le groupe placebo. Au total, le nombre de cas de pneumonies à pneumocoques a été inférieur aux attentes, de sorte que l'étude a duré plus longtemps que prévu. Depuis, les résultats de l'étude ont été publiés⁴¹. Ils montrent en effet l'enregistrement,

dans l'analyse par protocole, de 49 épisodes de pneumonie dans le groupe vacciné contre 90 premiers épisodes sous placebo, premiers épisodes provoqués par un pneumocoque intégré dans le vaccin. Ces chiffres étaient respectivement de 66 et 106 dans l'analyse en intention de traiter. Ce qui signifie qu'il faut vacciner bien plus de 1.000 personnes pour prévenir un seul cas de pneumonie à pneumocoques (due à un pneumocoque repris dans le vaccin). *Les Centers for Disease Control américains n'ont pas attendu la publication des résultats de cette étude pour recommander de vacciner toute personne de plus de 65 ans avec en première instance le vaccin PCV13 (Prevenar 13[®]) et ensuite le vaccin polysaccharidique contre 23 types de pneumocoques (Pneumovax 23[®]). Le Conseil Supérieur de la Santé belge donne un avis similaire (sur base de « l'opinion d'experts ») pour des adultes à risque élevé d'infections par pneumocoques (Avis du CSS n°8757).*

Une mise à jour de la synthèse méthodique Cochrane évaluant l'efficacité et la sécurité des **inhibiteurs de la neuraminidase** (oseltamivir et zanamivir) dans le traitement de la grippe a été publiée⁴². Il y a un effet très modeste en ce qui concerne le soulagement des symptômes (la durée des symptômes est réduite d'une demi-journée en moyenne).

Les auteurs de la synthèse soulignent les nombreux problèmes méthodologiques pour les preuves disponibles. Les données concernant l'utilité de ces médicaments dans la prévention des hospitalisations, des complications et du risque de pneumonie sont très faibles. *Une étude australienne a évalué le rapport entre les conflits d'intérêt financier et les caractéristiques des synthèses méthodiques de littérature concernant l'effet des inhibiteurs de la neuraminidase⁴³. Parmi les études où il était question d'un « conflit d'intérêt » financier*

88% avaient un jugement plutôt positif au sujet de l'utilisation de ces médicaments, contre 17% dans les études ne faisant pas état d'un conflit d'intérêt financier.

10 EFFETS INDÉSIRABLES

Les médicaments avec des **propriétés anticholinergiques** sont souvent utilisés, notamment dans les troubles gastro-intestinaux et respiratoires. Ces médicaments sont souvent prescrits à des personnes âgées. Ils peuvent entraîner un déclin cognitif chez la personne âgée⁴⁴. En plus de l'impact cognitif, les effets négatifs de l'emploi d'anticholinergiques sur le délire, le fonctionnement physique et la mortalité ont été étudiés⁴⁵. Une méta-analyse n'était pas réalisable en raison de la forte hétérogénéité des études. Une nouvelle fois, on a pu constater qu'un déclin cognitif se manifeste en corrélation avec la « charge » anticholinergique. La présente étude ne trouve pas d'indices convaincants que ceci conduit finalement à une démence. Il apparaît en outre (plusieurs études) que le fonctionnement physique diminue lors de l'emploi d'anticholinergiques. Un lien n'est pas observé entre l'emploi d'anticholinergiques et l'apparition d'un délire ou une augmentation de la mortalité. *Très récemment sont parus les résultats d'une étude prospective de cohorte qui a évalué l'emploi cumulatif de substances avec un effet anticholinergique puissant et le risque d'apparition d'une démence⁴⁶.*

Les auteurs concluent ici qu'il existe bel et bien une corrélation entre une forte consommation d'anticholinergiques et l'incidence de démence.

L'emploi de la **mirtazapine** est mis en rapport avec un allongement de l'intervalle QT et avec l'apparition de torsades de pointes⁴⁷. Ceci s'est surtout produit chez des personnes présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et lors

de la prise de fortes doses. *Ajoutons pour être plus complets, que l'emploi de la mirtazapine est également mis en rapport avec un risque accru d'agranulocytose.*

L'emploi du **miconazole**, sous quelque forme, donc aussi le gel oral, augmente, en association avec un antagoniste de la vitamine K, le risque de perturbation de l'INR et la survenue d'hémorragies⁴⁸.

Le **dabigatran** pourrait déclencher des ulcérations au niveau du système gastro-intestinal, en particulier dans l'œsophage. Il s'agit là d'un effet indésirable potentiellement très sévère, vu le risque supplémentaire d'hémorragie gastro-intestinale. On conseille de prendre le médicament avec suffisamment d'eau et de ne pas ouvrir les capsules (également en raison de l'effet anticoagulant accru⁴⁹).

Une synthèse méthodique de la littérature a fait l'inventaire des médicaments et des classes de médicaments qui sont les causes principales **d'erreurs**

médicales. On appelle ainsi des erreurs qui constituent une menace pour le patient ou peuvent lui nuire⁵⁰. Des études et rapports sur des effets indésirables provoqués par des médicaments chez des sujets hospitalisés ou institutionnalisés ont été rassemblés. Sept médicaments ou classes de médicaments étaient responsables de près de la moitié des effets indésirables enregistrés (en ordre décroissant) : le méthotrexate, la warfarine, la digoxine, les opioïdes, les AINS, l'aspirine et les β -bloquants. D'autres anticoagulants (que la warfarine) et les antibiotiques appartiennent au top 10 des substances responsables d'effets indésirables fatals. Il est remarquable que, selon les auteurs, 10% des effets indésirables sévères étaient la conséquence d'un monitoring déficient pour l'emploi des médicaments.

Le terme monitoring couvre la large gamme décrite par Steinman et al.⁵¹. Le processus de monitoring implique qu'en premier lieu le patient soit informé des effets indésirables potentiels, afin de pouvoir interve-

nir pro-activement. Il appartient ensuite au prescripteur de reconnaître lui-même les effets indésirables, d'évaluer l'efficacité du traitement, d'évaluer le taux d'observance thérapeutique, et de juger de la nécessité de poursuivre le traitement.

Enfin, le monitoring inclut également l'adaptation de la dose, la fréquence des prises, le mode d'administration et éventuellement l'interruption ou l'arrêt du traitement. Les données quantitatives de l'étude de Sasser et al. sont sujettes à discussion, étant donné le biais propre à des bases de données de rapports d'effets indésirables, et parce qu'il n'y a pas eu de correction en fonction du volume prescrit. Cette étude est cependant utile parce qu'elle attire notre attention sur les dangers inhérents de traitements courants et sur la nécessité d'un monitoring adéquat lors de l'emploi chronique de certains médicaments.

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

DÉNOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES ET NOMS DES SPÉCIALITÉS CITÉES DANS CE FORMULR INFO

<i>Aclidinium</i>	Bretaris Genuair [®]
<i>Amitriptyline</i>	Redomex [®]
<i>Capsaïcine</i>	(emplâtre hautement dosé) Qutenza [®]
<i>Carbamazépine</i>	Tegretol [®] et génériques
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa [®]
<i>Duloxétine</i>	Cymbalta [®] , Yentreve [®]
<i>Gabapentine</i>	Neurontin [®] et divers médicaments génériques
<i>Gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)</i>	alogliptine : Vipidia [®] ; linagliptine : Trajenta [®] ; saxagliptine : Onglyza [®] ; sitagliptine : Januvia [®] ; vildagliptine : Galvus [®]
<i>Glycopyrronium</i>	Seebri Breezhaler [®] ; (association avec l'indacatérol) Ultibro Breezhaler [®]
<i>Acide ibandronique</i>	Bondronat [®] , Bonviva [®] et divers médicaments génériques
<i>Incrétinomimétiques (analogues du GLP-1)</i>	exenatide : Bydureon [®] , Byetta [®] ; liraglutide : Victoza [®] ; lixisenatide : Lyxumia [®]
<i>Indacatérol</i>	Onbrez Breezhaler [®] ; (association avec glycopyrronium) Ultibro Breezhaler [®]
<i>Miconazole</i>	Daktarin [®] , Tibozone [®]
<i>Mirtazapine</i>	Remergon [®] et divers médicaments génériques
<i>Nitrofurantoïne</i>	Furadantine [®]
<i>Oseltamivir</i>	Tamiflu [®]
<i>Vaccins contre les pneumocoques</i>	vaccin polysaccharidique (23 valences) : Pneumovax [®] 23 ; vaccin polysaccharidique conjugué (13 valences) : Prevenar [®] 13
<i>Prégabaline</i>	Lyrica [®]
<i>Raloxifène</i>	Evista [®] et médicaments génériques
<i>Ranélate de strontium</i>	Protelos [®]
<i>Tiotropium</i>	Spiriva [®]
<i>Tramadol</i>	Contramal [®] , Dolzam [®] , Tradonal [®] et divers médicaments génériques
<i>Uméclidinium (association avec le vilantérol)</i>	Anoro [®]
<i>Vilantérol (association avec l'uméclidinium)</i>	Anoro [®]
<i>Zanamivir</i>	Relenza [®]

Rédacteur en chef : P. Chevalier

Responsable d'édition : R. Mersch

Rédacteur en chef adjoint : J.P. Sturtewagen

Rédaction : T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, G. Vandermeiren, J. Van Elsen, C. Veys

Collaborateurs : C. De Monie, 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.



Cher abonné

En tant que fidèle lecteur du Formul R/info, vous connaissez sans doute également le Formulaire MRS. Chaque année, plus de 12.000 exemplaires de cet ouvrage de référence sont diffusés parmi les MCC, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers. Cela en fait le plus répandu des guides de prescription rationnelle des médicaments chez les personnes âgées.

Actuellement, Farmaka travaille activement à l'élaboration **d'un Formulaire numérique pour les personnes âgées**. Il sera en ligne en septembre et remplacera le livre que nous connaissons. Cette numérisation offre aux professionnels de la santé beaucoup d'avantages:

Facilité d'utilisation

Moteur de recherche par pathologie et par médicament

Toujours d'actualité

Souhaitez-vous être tenu au courant de l'évolution du Formulaire et de nos autres projets?

Inscrivez-vous via notre nouveau site Web, www.farmaka.be, en cliquant sur le bouton « **Contactez-nous** » en bas de chaque page.



Vous avez une demande ?

En savoir plus sur l'un de nos projets ? Commander votre copie du Formulaire MRS, ou vous abonner gratuitement au FormulR-info ? Cliquez ici et dites-nous comment nous pouvons vous aider.

Contactez-nous

Références Formul R info mai 2015

1. <http://www.nhs.uk/Livewell/Goodfood/Pages/salt.aspx>
2. Geoge J, Majeed, W, Mackenzie IS et al. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ* 2013 ;347 :f6954
3. James P, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA* 2014;311:507-20
4. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs* doi 10.1007/s40265-014-0306-5
5. de Caterina R, Ammentorp B, Darius H et al. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. *Heart* 2014 ; doi:10.1136/heartjnl-2014-305486
6. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation. Task force members. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
7. National Institute for Health and Care Excellence, 2013. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (CG173)
8. Chowdury et al. *BMJ* 2014;348:g1903
9. Garland et al. *Am J Public Health* 2014;104:e43-e50
10. Schöttker et al. *BMJ* 2014; 348:g3656
11. Bjelakovic et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD007470
12. LeFevre *Ann Intern Med* 2014. Nov 25
13. Ried IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 2014;383:146-55
14. Redactie WZC-Formularium. Vitamine D en calcium. *Geneesmiddelenbrief februari* 2013
15. Lam JR, Schneider JL, Zhao W et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310;2435-42
16. Li L, Shen J, Bala MM et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366 doi: 10.1136/bmj.g2366
17. Rédaction Prescrire. Ecarter les gliptines de sa panoplie thérapeutique. *Rev Prescrire* 2012;32:655
18. Clifton P. Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther* 2014;36:2072-9
19. Covvey JR, Johnston BF, Woof F et al. Changes to inhaled corticosteroid dose when initiating combination inhaler therapy in long-acting β agonist-naive patients with asthma: a retrospective database analysis. DOI:10.1136/thoraxjnl-2013-204944

20. Karner C et al. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 7 :CD009285
21. Befekadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. J Asthma Allergy 2014;7:11-21
22. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Eur Respir J 2012;40:830-6; besproken in Minerva: Van Meerhaeghe A, Chevalier P. Welk is het (relatieve) nut van aclidinium voor de behandeling van COPD? Minerva 2013;12:32-3
23. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J 2012;40:1106-14; besproken in Minerva: Van Meerhaeghe A, Chevalier P. Welk is het (relatieve) nut van glycopyrronium voor de behandeling van COPD? Minerva 2014;13:4-5
24. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199-209; besproken in Minerva: Chevalier P. COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol en glycopyrronium. Minerva 2015;14:6-7

www.goldcopd.orghttp://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_159a_osteoporosis.pdf<http://cks.nice.org.uk/gout><http://www.mrha.gov.uk/Safetyinformation/DRugSafetyUpdate/CON452539>