



formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

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

n° 2

Nouveautés 2013

Ce Formul R/info est consacré dans sa totalité à ce qui peut être considéré comme toute information pharmacothérapeutique nouvelle ou actualisée, glanée au départ de la littérature médicale de qualité et de préférence indépendante, publiée en 2013. Nous avons bien sûr essayé de nous concentrer sur notre groupe cible: les personnes âgées en MRS.

« Le fait que cette catégorie de population (les personnes âgées et en particulier, les personnes âgées en MRS) n'est que rarement incluse dans les études et dans la recherche systématique de la littérature au sujet des effets, désirés ou non, de nouveaux traitements, est de plus en plus souvent pointé du doigt.

C'est d'autant plus déplorable que cette population représente la catégorie qui consomme le plus de médicaments. Néanmoins, la rédaction a pu rassembler au départ de revues telle que La Revue Prescrire, Annals of Internal Medicine, Journal of the American Medical Association, Drug and Therapeutics Bulletin, New England Journal of Medicine, Lancet etc. suffisamment d'informations utiles pour

le traitement et suivi d'une population âgée. La constatation récurrente année après année que les mentions d'effets indésirables parfois insoupçonnés prennent une place prédominante dans ce Formul R/ Info, doit nous garder en alerte, certainement dans l'usage de médicaments plus récents.

1 AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

Dans un article de synthèse, la revue Prescrire aborde l'importance de l'anamnèse et de l'examen clinique lors d'une suspicion de thrombose veineuse profonde du membre inférieur¹. Peut-on sur base de l'anamnèse et de l'examen clinique se former une idée fiable de l'intérêt d'examens paracliniques (écho-doppler, mesure des D-dimères) en vue de confirmer le diagnostic d'une TVP ? Ceci ne semble pas être le cas si l'on utilise séparément des données provenant de l'examen clinique et de l'anamnèse. Seuls les éléments anamnestiques d'une TVP antérieure ou de la présence d'un processus néoplasique apportent du poids pour établir le

diagnostic sur base de l'anamnèse². Le score de Wells (allant de -2 à 9) combine de façon méthodique des données de l'anamnèse et de l'examen clinique. L'utilisation de ce système de score, mieux évalué que les autres systèmes de scores cliniques, permet de créer davantage de sécurité : un score de ≥ 3 renforce la suspicion de TVP (positive likelihood ratio (LR+) ou force probante = 5,2) alors qu'un score de ≤ 0 renforce la présomption d'absence (negative likelihood ratio (LR-) ou force excluante = 0,25). Un score = 1 ou 2 ne procure pas d'information supplémentaire (LH+ et LH- = 1). Lors de l'évaluation clinique d'une possible TVP, le score de Wells s'avère plus performant que l'utilisation d'éléments d'information isolés. Comme annoncé dans un formul R/info précédent³ le dosage des D-dimères chez des patients présentant au score de Wells un risque a priori de TVP très faible, si négatif, permet d'exclure avec certitude une TVP. Pour un score de Wells élevé, un dosage des D-dimères n'a pas de sens⁴.

WELLS CRITERIA

Probabilité d'une TVP dans membre inférieur est:

faible pour score ≤ 0

modéré pour score de 1 ou 2

élevé pour score ≥ 3

Paralysie, parésie ou immobilisation récente d'un membre inférieur	+1
Alité depuis plus de 3 jours ou chirurgie majeure endéans les 4 dernières semaines	+1
Sensibilité (spontanée ou provoquée) sur le réseau veineux profond	+1
Gonflement de toute la jambe	+1
Mollet présente circonférence majorée de 3 cm, mesuré 10 cm sous épine tibiale	+1
Œdème prenant le godet majoré du côté suspect	+1
Veines collatérales non variqueuse	+1
Présence de cancer (y compris un traitement remontant jusqu'à 6 mois)	+1
Autre diagnostic plus probable que TVP	-2

L'acide tranexamique peut par son activité anti-fibrinolytique limiter les saignements. L'utilisation d'acide tranexamique expose à un risque accru de thrombose artérielle et veineuse. L'administration intraveineuse très rapide (endéans l'heure) lors d'un traumatisme avec saignement sévère, peut réduire le besoin de transfusion de façon significative⁵. Ce produit doit être évité dans des situations bénignes, pour lesquelles il n'a pas fait preuve d'efficacité⁶.

Lors de la phase aiguë d'un AVC, il importe de ne pas administrer de médication au patient (parce que la distinction entre une ischémie et une hémorragie est impossible) et de le transférer le plus vite possible vers un centre de prise en charge spécialisé (stroke unit) avec la mention de l'heure exacte du début des symptômes. Lors d'un AVC ischémique (80 à 85 % des cas) l'administration du thrombolytique alteplase endéans les 3 heures qui suivent l'apparition des premiers symptômes (en absence de risque accru de saignement cérébral) prévient les séquelles neurologiques chez 9 pa-

tients sur 100. Ceci vaut pour des patients de plus de 80 ans. Si l'on attend plus de 4,5 heures, les inconvénients de ce type de traitement dépassent les avantages. L'administration d'aspirine (160 à 300 mg pour la première dose et ensuite au moins 75 mg/jour) diminue la mortalité et les complications neurologiques sévères seulement chez une minorité des patients. Ce traitement est débuté 24 h après la thrombolyse ou immédiatement chez tous les autres patients. L'ajout de clopidogrel augmente la mortalité et le risque hémorragique⁷. Un anticoagulant offre peu d'avantage lors de la phase aiguë d'un AVC, ainsi que lors d'une embolie d'origine cardiaque⁸.

L'ingestion variable de vitamine K via l'alimentation (surtout présente dans les légumes verts -choux, brocolis, épinards, salade-) peut être la cause de variation de l'INR chez des personnes qui utilisent une médication antivitamine K. Il est donc judicieux de redoser l'INR chez les personnes qui vont modifier leur alimentation. Conseiller aux personnes qui utilisent des préparations à base d'antivitamine K de

ne pas modifier leur alimentation courante riche en vitamine K peut également se défendre. L'utilisation concomitante de canneberge (airelles), gingembre, Ginkgo biloba, Serenoa repens, pamplemousse ou des additifs alimentaires à base d'acide gras omega-3 semble avoir été responsable de surdosage d'antivitamine K et de saignements. L'utilisation d'alcool ou le tabagisme peut modifier l'INR, de par la diminution de l'activité des préparations antivitamine K. L'aspirine et autres AINS élèvent le risque hémorragique sans influencer le taux d'INR⁹.

Lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur chez la personne âgée, le risque de chute par hypotension orthostatique est majoré. Une étude observationnelle canadienne montre une fréquence accrue de fracture de hanche (rate ratio = 1,43; IC à 95%: 1,19 – 1,72) durant les premiers 45 jours qui suivent l'instauration d'un traitement antihypertenseur chez des personnes d'âge moyen de 80,8 en comparaison avec des périodes de contrôle avant et après cette période de 45 jours¹⁰.

Une méta-analyse¹¹ évalue l'effet d'un traitement de l'hypertension chez des personnes d'au moins 65 ans (âge moyen: 71 ans). Une diminution légère de la tension, par tout moyen, semble affecter favorablement en comparaison avec le placebo tant la mortalité totale que la mortalité cardiovasculaire et le risque d'AVC. Des études qui ont comparé l'effet d'une réduction modérée de la tension artérielle versus réduction plus conséquente (donc deux traitements actifs), ont montré que la réduction plus conséquente réduit davantage le risque d'AVC que la réduction modérée. Il n'y a pas eu de différence pour les autres critères de jugement. Il semble que c'est la baisse de la tension systolique plutôt que la diastolique qui influence favorablement et de façon significative l'incidence des affections cardiovasculaires parmi cette population âgée¹².

2 DOULEUR

Une revue Cochrane¹³ montre que la morphine orale reste la référence dans le traitement de la douleur cancéreuse, même si de nombreuses nouvelles alternatives, plus onéreuses, sont disponibles. La morphine orale donne une analgésie adéquate chez la plupart des patients présentant une douleur cancéreuse modérée à sévère. Une revue Cochrane moins récente sur l'utilisation des opioïdes à longue durée d'action dans les douleurs non cancéreuses¹⁴ montre un grand nombre d'abandons dans les études. Ces abandons sont la conséquence de la survenue d'effets indésirables ou d'un manque d'efficacité.

3 AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES

Une grande RCT n'a pas pu démontrer que des probiotiques, dans ce cas des lactobacilles et des bifidobactéries, pouvaient prévenir des diarrhées reliées à l'usage d'antibiotiques dans une population âgée¹⁵. Ceci vient contredire les résultats de méta-analyses basées sur de plus petites études¹⁶⁻¹⁷ qui ont pu démontrer un effet sur des diarrhées reliées entre autres à l'utilisation d'antibiotiques.

4 AFFECTIONS ENDOCRINOLOGIQUES ET UROLOGIQUES

Les possibles effets favorables de l'usage des gliptines (DDP-4-inhibiteurs) lors du traitement du diabète de type 2 (notamment la baisse de l'HbA1c, le moindre risque d'hypoglycémie qu'avec les sulfamidés) ne font pas le poids contre leurs possibles effets indésirables. Ceci vaut aussi bien pour un traitement en association avec la metformine ou l'insuline que pour un traitement en monothérapie. L'on mentionne des risques pancréatiques (dont la pancréatite et le cancer du pancréas) et des réactions cutanées sévères (dont la pemphigoïde bulleuse)¹⁸. L'hépatotoxicité de la vil-dagliptine a été démontrée¹⁹. Les gliptines n'ont pas démontré d'effets sur des critères de jugement forts. Une étude élaborée par l'EMA n'a néanmoins pas pu montrer de lien causal entre l'usage de médicaments qui élèvent l'effet incrétine (comme les inhibiteurs-DPP-4 ou gliptines et les incrétinomimétiques ou analogues de la GLP-1) et la survenue de pancréatite ou cancer du pancréas²⁰.

Une grande étude d'une durée de 2 ans, financée par le fabricant, montre que la saxagliptine dans une population à haut risque traitée pour diabète de type-2 influence défavorablement les complications cardiovasculaires en comparaison avec le placebo. Le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque est plus élevé chez les usagers de saxagliptine²¹. Les médicaments tiennent peu de place dans le traitement de l'incontinence de stress²². Leur efficacité est faible²³, leurs effets indésirables sont par contre fréquents (bouche sèche, constipation) et parfois importants (confusion, troubles du rythme ventriculaire). Les interactions médicamenteuses sont fréquentes.

5 AFFECTIONS RESPIRATOIRES

Le glycopyrronium est un anticholinergique à longue durée d'action (une inhalation par jour) indiqué dans le traitement symptomatique de la BPCO. Ce médicament est plus efficace que le placebo mais pas plus efficace que le tiotropium, auquel il a été comparé sans mise en aveugle. Aucune comparaison avec un bronchodilatateur à courte durée d'action n'est disponible. Il présente les mêmes effets indésirables que les autres anticholinergiques. Une attention particulière est requise pour les effets secondaires cardiovasculaires et la prudence est de mise lors de son utilisation²⁴.

6 AFFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

L'utilisation de colchicine peut avoir du sens dans le traitement d'une crise de goutte, mais doit être gardée comme dernier recours. Un risque de surdosage existe (souvent annoncé par de la diarrhée) et particulièrement chez les personnes âgées et les patients présentant une fonction rénale diminuée. La survenue d'effets indésirables est dose-dépendante. La marge thérapeutique est étroite. Il est déconseillé de prescrire un anti-diarrhéique de façon conjointe parce que celui-ci peut masquer les symptômes initiaux de surdosage²⁵. Une méta-analyse montre²⁶ que l'administration d'acide hyaluronique chez des patients présentant une gonarthrose présente au mieux un petit effet statistiquement significatif mais cliniquement non pertinent sur la douleur, et aucun effet sur la fonctionnalité. Le produit peut occasionner des réactions locales tels que douleur trainante ou épanchement du genou mais parfois des effets indésirables plus sévères qui peuvent entraîner une hospitalisation²⁷. Les dernières recommandations du American College of Rheumatology²⁸ conseillent l'usage de mesures non-médicamenteuses dans le traitement de l'arthrose du genou et de la hanche. Par ex. dans la gonarthrose, l'on recommande l'entraînement cardiovasculaire ('aerobic') accompagné d'une aide à la réduction de poids chez les patients obèses. D'autres mesures non-médicamenteuses (telles que l'entraînement physique ou l'usage d'aide à la marche ou traitements alternatifs) ne sont recommandés que dans certaines situations particulières. Ceci vaut également pour les mesures médicamenteuses (paracétamol, AINS topique ou oral, tramadol, corticostéroïdes intra-articulaires). L'usage de la chondroïtine, la glucosamine ou la capsaïcine topique n'est pas recommandé. Les recommandations pour la coxarthrose sont similaires, à l'exception de l'usage des opioïdes qui est conseillée pour les patients qui rentrent dans les cri-

tères de remplacement prothétique mais qui ne le souhaitent pas ou chez qui l'intervention est contre-indiquée.

7 AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) peut être efficace chez des patients déprimés chez qui les antidépresseurs ne sont pas ou sont seulement partiellement efficaces. Ceci est démontré par une étude faite en première ligne auprès de patients présentant une dépression modérée à sévère résistante au traitement à qui l'occasion fut donnée de suivre de 12 à 18 séances individuelles de TCC. Cette prise en charge apparaît plus efficace que des soins courants. Dans cette étude, le traitement médicamenteux (intitulé 'soins courants') fut poursuivi²⁹.

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, réalisée au Royaume Uni et qui a évalué les antidépresseurs chez les patients déments déprimés (sévérité mesurée à l'aide de l'Echelle de Cornell³⁰) ne peut pas montrer d'efficacité de la sertraline et de la mirtazapine, après un suivi de 39 semaines. Les effets indésirables sont néanmoins fréquents³¹. L'utilité du traitement antidépresseur chez les personnes démentes reste très douteuse.

8 INFECTIONS

Près de 5% des femmes présentent 4 fois par an ou plus une vulvo-vaginite à candida³². Un traitement per os de fluconazole diminue le risque de récurrence. Cependant l'usage prolongé du fluconazole comporte des risques : torsades de pointe, hépatite sévère, syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson, en plus de nombreuses interactions médicamenteuses. Soigner l'infection symptomatique à chaque fois qu'elle se présente est donc préférable au traitement préventif au long cours³³.

La « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency » (MHRA) met en garde contre l'usage de nitro-

furantoïnes chez de patients atteints d'une diminution de la fonction rénale, même pour une baisse relativement faible de la clearance de la créatinine (< 60ml/min)³⁴. 40% des patients de plus de 80 ans présentent une insuffisance rénale chronique. L'efficacité de la nitrofurantoïne dépend de la capacité des reins de sécréter le produit dans les voies urinaires. Chez les personnes présentant une insuffisance rénale, cette sécrétion rénale est diminuée, ce qui peut entraîner un échec du traitement, ainsi qu'une toxicité systémique avec neuropathie périphérique. De plus, ce produit peut occasionner une fibrose pulmonaire et une atteinte hépatique lors de l'utilisation prolongée.

9 AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES

Le traitement de l'ulcère variqueux de la jambe comprend, en plus du traitement compressif, l'usage de nombreux pansements. Jusqu'à ce jour, aucun type de pansement ne peut se prévaloir de preuves fiables d'une meilleure efficacité ou d'effets indésirables moindres. Le pansement idéal doit combiner à la fois le confort (p.ex. occasionnant le moins de douleur possible lors de son changement), la facilité d'utilisation (p. ex. à changer le moins souvent possible) et un prix raisonnable. Trois types de pansements peuvent être retenus en tenant compte de ces critères : les pansements hydrocolloïdes, les pansements siliconés et les pansements recouverts d'une couche de vaseline³⁵.

Une revue Cochrane³⁶ compare les études reprenant l'efficacité des pansements à base d'alginate versus pansement hydrocolloïdes ou versus pansements 'simples' non-adhésif dans le traitement d'ulcères variqueux. Sur base des preuves disponibles provenant de RCT utilisant une méthodologie plutôt faible l'on peut conclure qu'aucune différence en efficacité est démontrée. Sur base d'une autre revue Cochrane³⁷, on peut dire la même

chose de l'usage des pansements à base de mousse dans la même indication (preuves faibles également).

10 EFFETS INDÉSIRABLES

La quétiapine peut provoquer une cardiomyopathie ou myocardite potentiellement fatale³⁸. Le nombre de signalements est faible mais néanmoins inquiétant au vu de l'évolution sévère. La quétiapine est chimiquement relié à la clozapine et à l'olanzapine. Des effets indésirables semblables ont déjà été mentionnés au sujet de la clozapine³⁹. Divers signalements semblables ont également été faits au sujet de l'olanzapine⁴⁰. La quétiapine est indiquée en Belgique pour le traitement de la schizophrénie, mais est utilisée fréquemment off-label dans le traitement de l'agitation chez les personnes démentes. Il n'est pas clair si ce médicament est plus efficace ou plus sûr que les antipsychotiques classiques dans cette indication. Le ranélate de strontium augmente le risque d'infarctus du myocarde. Ceci apparaît dans une méta-analyse d'études randomisées auprès de femmes post-ménopausées présentant de l'ostéoporose. Il n'y a pas de preuve que ce risque cardiovasculaire soit augmenté de façon similaire chez des personnes avec ou des personnes sans antécédents de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique, de maladie vasculaire cérébrale ou encore présentant une hypertension non contrôlée⁴¹. Des effets indésirables, dont entre autres la thrombose veineuse et l'embolie, avaient déjà été mentionnés auparavant⁴². L'usage restrictif est de mise⁴³. Les neuroleptiques, dont la quétiapine, peuvent par leur effet anticholinergique retarder le transit intestinal⁴⁴. Ceci peut provoquer des conséquences graves telles que la colite ischémique. C'est surtout l'association avec d'autres médicaments possédant un effet anticholinergique qui peut entraîner cette complication rare mais très grave⁴⁵.

Le zolpidem, ingéré le soir peut diminuer la vigilance au cours de la matinée suivante⁴⁶. Les avantages qui, dans un premier temps semblaient différencier le zolpidem des benzodiazépines, s'avèrent avec le temps être inexistant⁴⁷. Une étude de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) sur les médicaments qui contiennent du zolpidem est en cours.

L'usage d'ISRS augmente de 1,5 fois le risque d'hémorragie cérébrale⁴⁸. Le risque absolu est cependant faible (1 saignement intracérébral par 10.000 personnes traitées durant 1 année). Il était déjà connu que les ISRS augmentaient le risque de saignement gastro-intestinal. Une cause possible serait une action des ISRS au niveau de l'agrégation plaquettaire⁴⁹. Les personnes âgées, souvent polymédiquées courent un risque encore plus élevé pour cet effet indésirable e.a. en raison des interactions médicamenteuses.

Le neuroleptique rispéridone expose à la rhabdomyolyse⁵⁰. Il était déjà connu que les neuroleptiques pouvaient occasionner cet effet indésirable, souvent dans un contexte de syndrome neuroleptique malin⁵¹, mais il pouvait aussi apparaître en dehors de ce contexte. Le diagnostic rapide est indispensable et l'interruption du traitement la seule mesure utile.

Une grande étude de cohorte danoise⁵² montre que l'utilisation d'AINS après le décours d'un infarctus aigu du myocarde augmente la mortalité durant une période de 5 ans. Le rofécoxib, le célécoxib, l'ibuprofène et le diclofénac, qui est en tête, sont les plus impliqués. Le risque est le plus faible avec le naproxène.

Sur base de méta-analyses d'études concernant les effets indésirables sur la plan cardio-vasculaire et gastro-intestinal des AINS⁵³, l'on peut affirmer que le risque d'un incident cardio-vasculaire majeur avec le diclofénac est aussi important qu'avec les coxib's. Ceci est à attribuer principalement à une augmentation des affections co-

ronaires. Les doses élevées d'ibuprofène (2400mg/jr) augmentent également de façon significative le risque coronaire.

Le naproxène n'a pas, dans cette recherche, d'influence significative sur les incidents cardiovasculaires majeurs ni sur la mortalité cardiovasculaire. Tous les AINS augmentent le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque et également pour complications du tractus digestif haut. C'est le naproxène qui semble présenter le risque le plus élevé pour ce dernier. Le diclofénac est contre-indiqué chez les personnes souffrant de cardiopathie ischémique, artérite périphérique, atteinte cérébrovasculaire ou décompensation cardiaque congestive. Il est en outre conseillé de ne donner ce médicament, ou tout autre AINS, chez une personne présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires qu'après mûre réflexion. L'étude de Schjerning et al. ne permet pas de connaître l'impact des doses utilisées ou de la durée du traitement sur le critère de jugement étudié, mais il est un plaidoyer pour la prudence dans l'utilisation des AINS.

Certains médicaments (dont beaucoup de nouveaux médicaments) mentionnent une interaction avec l'ingestion du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. Le mécanisme sous-tendant cette interaction est connu. Le jus de pamplemousse (et le jus d'autres agrumes reliés tels que les limons, oranges de Séville et pomélos) peut inhiber complètement le CYP3A4, présent dans le tractus gastro-intestinal. Les médicaments qui interagissent avec le jus de pamplemousse ont des caractéristiques similaires : ils sont administrés oralement, disposent d'une biodisponibilité très basse à modérée et sont métabolisés par l'enzyme CYP3A4. En raison des changements pharmacocinétiques induits par le pamplemousse, la concentration maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe (« area under the curve » ou AUC) sont modifiés de

façon cliniquement significative. Un pamplemousse entier ou 200 ml de jus de pamplemousse peuvent donner lieu à une réaction pharmacocinétique pertinente avec comme conséquence une augmentation de la concentration du médicament concerné. Les médicaments pour lesquels l'interaction est connue ou peut être prévue sont : cytotostatiques (inhibiteurs des protéines kinases), médicaments anti-infectieux (érythromycine, quinine, ...), médicaments hypolipémiants (simvastatine, atorvastatine, lovastatine), médicaments cardiovasculaires (amiodarone, apixaban, clopidogrel, fêlodipine, nifédipine, rivaroxaban, ...), médicaments qui agissent sur le système nerveux central (dextrométhorphan, oxycodone, quétiapine, triazolam, ...), médicaments gastro-intestinaux (dompéridone), immunosuppresseurs (cyclosporine, sirolimus, tacrolimus, ...), ...⁵⁴.

L'usage concomitant de metformine et d'un IPP peut donner lieu à un déficit en vitamine B12. Ceci est apparu dans une étude rétrospective⁵⁵. On ne peut pas déduire cependant de cette même étude, que l'utilisation seule de metformine ou d'IPP peut entraîner un déficit en vitamine B12, contrairement à ce qui avait été décrit dans une étude observationnelle antérieure⁵⁶.

11 DIVERS

Le stretching avant le coucher peut influencer la fréquence et la sévérité des crampes nocturnes des membres inférieurs dans une population âgées. Les muscles des mollets et les ischio-jambiers sont étirés en position assise ou debout. Pas d'effet indésirable décrit⁵⁷⁻⁵⁸.

Un effet indésirable du rivaroxaban est l'élévation des enzymes hépatiques. L'EMA mentionne 320 cas d'atteinte hépatique sévère. Parmi ceux-ci, sont mentionnés des insuffisances hépatiques dont 7 ont eu une issue fatale⁵⁹.

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

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

<i>Acide tranexamique</i>	Exacyl [®]
<i>Altéplase</i>	Actilyse [®]
<i>Amiodarone</i>	Cardarone [®] , plusieurs génériques
<i>Apixaban</i>	Eliquis [®]
<i>Atorvastatine</i>	Lipitor [®] , Totalip [®] , plusieurs génériques
<i>Célécoxib</i>	Celebrex [®]
<i>Ciclosporine</i>	Neoral Sandimmun [®] , Sandimmun [®]
<i>Clopidogrel</i>	Plavix [®] , plusieurs génériques
<i>Clozapine</i>	Leponex [®] , Clozapine Sandoz [®]
<i>Colchicine</i>	Colchicine opocalcium [®]
<i>Dextrométhorphane</i>	Actifed New [®] , Dextromethorphan Teva [®] , Nortussine Mono [®] , Touxium Antitussivum [®] , Tusso Rhinathiol [®] , Vicks Vaporsyrup Antitussif [®] , Balsoclase Dextromethorphan [®] , Bisoltussin [®] , Toularynx Dextromethorphan [®] , Toux-San Dextromethorphan [®] , Zirorphan [®] , Bronchosedal Dextromethorphan [®] . En association : Acatar [®] , Nortussine [®]
<i>Diclofénac</i>	Cataflam [®] , Motifene [®] , Polyflam [®] , Voltaren [®] , plusieurs génériques
<i>Dompéridone</i>	Motilium [®] , Oropéridys [®] , Touristil [®] , Zilium [®] , plusieurs génériques
<i>Érythromycine</i>	Erythrocline [®] , Erythroforte [®]
<i>Felodipine</i>	Plendil [®] , plusieurs génériques. En association : Logimat [®] , Tazko [®]
<i>Fluconazol</i>	Diflucan [®] , plusieurs génériques.
<i>Glycopyrronium</i>	Seebri Breezhaler [®]
<i>Ibuprofène</i>	Brufen [®] , Malafene [®] , Nurofen [®] , Spidifen [®] , Perdofermina [®] , plusieurs génériques
<i>Metformine</i>	Glucophage [®] , Metformax [®] , plusieurs génériques. En association : Eucreas [®] , Janumet [®] , Komboglyze [®] , Jentaduet [®]
<i>Mirtazapine</i>	Remeron [®] , plusieurs génériques
<i>Morphine</i>	MS Contin [®] , MS Direct [®] , Oramorph [®] , Morphine Teva [®]
<i>Naproxène</i>	Naprosyne [®] , Aleve [®] , Apranax [®] , plusieurs génériques. En association : Vimovo [®]
<i>Nifédipine</i>	Adalat [®] , Hypan [®] , plusieurs génériques.
<i>Nitrofurantoïne</i>	Furadantine MC [®]
<i>Olanzapine</i>	Zyprexa [®] , plusieurs génériques
<i>Oxycodone</i>	OxyContin [®] , OxyNorm [®] , Oxycodon Sandoz [®]
<i>Quétiapine</i>	Seroquel [®] , plusieurs génériques
<i>Quinine (chloroquine)</i>	Nivaquine [®]
<i>Ranélate de strontium</i>	Protelos [®]
<i>Rispéridone</i>	Risperdal [®] , plusieurs génériques
<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto [®]
<i>Saxagliptine</i>	Onglyza [®] . En association : Komboglyze [®]
<i>Serenoa repens</i>	Prostaserene [®] , Prosta-Urgenin [®] . En association : Urgenin [®]
<i>Sertraline</i>	Serlain [®] , plusieurs génériques
<i>Simvastatine</i>	Zocor [®] , plusieurs génériques
<i>Sirolimus</i>	Rapamune [®]
<i>Tacrolimus</i>	Prograft [®] , Advagraft [®] , Adoport [®] , Protopic [®]
<i>Tiotropium</i>	Spiriva [®]
<i>Triazolam</i>	Halcion [®]
<i>Vildagliptine</i>	Galvus [®] . En association : Eucreas [®]
<i>Zolpidem</i>	Stilnoct [®] , plusieurs génériques

NOUVELLES BRÈVES

MONITORING DES NACOS NÉCESSAIRE, COMME CELUI DES AVK ?

Un traitement anticoagulant classique est réalisé avec un antagoniste de la vitamine K, la warfarine étant le médicament le mieux évalué dans cette classe. L'objectif thérapeutique est d'atteindre, sauf exception, un INR entre 2 et 3 ; cet objectif thérapeutique nécessite donc une surveillance régulière de l'INR. Par contre, une adaptation de la posologie n'est généralement pas nécessaire chez les patients insuffisants rénaux selon le RCP.

Trois nouveaux anticoagulants oraux (NACOs), non antagonistes de la vitamine K, sont actuellement disponibles en Belgique : le dabigatran (Pradaxa[®]), antithrombine, et deux anti Xa, le rivaroxaban (Xarelto[®]) et l'apixaban (Eliquis[®]). Nous avons détaillé les études concernant ces 3 médicaments dans leurs différentes indications dans le FormulR/info de septembre 2013¹. Le principal avantage revendiqué pour ces NACOs est l'absence de nécessité d'une surveillance biologique, entre autres l'inutilité de mesurer l'INR (non calibré pour ces médicaments), et aussi la non nécessité d'adapter leur dose en fonction d'une activité anticoagulante mesurable.

La première réserve à cette affirmation d'un contrôle biologique a été la recommandation de « contrôler chez tous les patients la fonction rénale avant l'instauration du traitement, ainsi qu'une fois par an chez les patients âgés de plus de 75 ans, ou lors de toute suspicion de diminution de la fonction rénale, indépendamment de l'âge du patient » particulièrement pour le dabigatran², de faible biodisponibilité (6,5%) et à élimination principalement rénale (80 à 85%). « Lors de toute suspicion de la diminution de la fonction rénale » prend une ampleur particulièrement importante chez des personnes fort âgées, aux comorbidités multiples, avec des traitements médicamenteux pouvant également diminuer la fonction rénale (IEC, sartans, diurétiques, AINS), à plus grand risque de déshydratation par diminution de la sensation de soif (particulièrement lors d'épisodes de grande chaleur, de diarrhées, etc.).

Une réserve supplémentaire à cette moindre surveillance nécessaire vient d'être

ajoutée. Une ré-étude des données de l'étude RE-LY avec le dabigatran en cas de FA³ montre, pour des patients chez lesquels un dosage plasmatique du dabigatran, a été publiée. Elle montre un risque de survenue d'AVC ischémique inversement lié à la dose plasmatique de dabigatran, avec l'âge et une anamnèse d'AVC comme co-variables significatives. Le risque de saignement majeur augmente, lui, en fonction de la concentration plasmatique de dabigatran, de l'âge, d'un co-traitement avec l'aspirine, de la présence d'un diabète.

Les concentrations plasmatiques de dabigatran augmentent avec l'âge (pour une même dose administrée) de 67% >75 ans versus patients < 65 ans, avec une fonction rénale fortement corrélée avec l'âge. Les concentrations sont approximativement de 30% plus importantes chez les femmes que chez les hommes.

Les auteurs concluent que la survenue d'AVC ischémique et d'hémorragie est corrélée à la concentration plasmatique du dabigatran, avec l'âge comme co-variable la plus importante.

La réalisation d'un dosage sanguin du dabigatran (par un temps de thrombine diluée calibré ?) est déjà réalisée par certains laboratoires belges. Une adaptation de la dose sera-t-elle pour autant possible au vu des présentations limitées à 110 et 150 mg (hors chirurgie orthopédique) ?

Une réflexion similaire doit également encore être faite pour les autres NACO⁴.

La revendication d'une absence de contrôle nécessaire pour ces NACO versus AVK s'estompe donc encore davantage, ne faisant que creuser le rapport bénéfice/risque/coût.

Références

- 1 Nouveaux anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K : revoir nos prescriptions dans le domaine de l'anticoagulation ? *FormuLR/info* 2013;20:21-32.

- 2 Dabigatran. *Répertoire Commenté des Médicaments*. CBIP.
- 3 Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
- 4 Dogne JM, Mullier F, Douxfils J, et al. Améliorer la balance bénéfico-risque des nouveaux anticoagulants oraux : Débat sur l'apport d'un monitoring biologique. Carte blanche.

PAS D'AJOUT D'ASPIRINE À L'AVK EN CAS DE FA

Dans le Formulaire MRS, nous avons mentionné que, dans la prévention du processus thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire, il semble y avoir peu de place pour les associations médicamenteuses. En effet, d'après plusieurs études, l'ajout d'un antiagrégant à la warfarine apporte une plus-value insuffisante mais, par contre, entraîne un risque d'hémorragies plus important¹.

Une nouvelle publication² confirme ces données sur une population de 8.700 patients (âge moyen de 74,2 ans, 38% de femmes) présentant à la fois une fibrillation auriculaire et une ischémie coronarienne stable (à partir de 360 jours post infarctus du myocarde ou post angioplastie coronaire percutanée) et suivis sur une moyenne de 3,3 ans. Dans cette étude d'observation, les patients ont été traités par antiagrégant plaquettaire seul (aspirine ou clopidogrel), antivitamine K (AVK : warfarine ou phenprocoumone), association aspirine + clopidogrel, antivitamine K + aspirine + clopidogrel. Les dosages d'aspirine étaient fixes (75, 100 ou 150 mg) ainsi que ceux du clopidogrel (75 mg). L'incidence d'événements par 100 patients/an a été de 7,2 pour les infarctus du

myocarde ou décès coronariens, de 3,8 pour les thromboembolies fatales ou non et de 4,0 pour les hémorragies sévères.

Versus monothérapie par AVK, le risque d'infarctus du myocarde ou de décès coronarien est, exprimé en Rapport de Hasards (RH), de 1,12 (avec IC à 95% de 0,94 à 1,34) pour l'association aspirine + AVK et de 1,53 (avec IC à 95% de 0,93 à 2,52) pour l'association clopidogrel + AVK.

Le risque de thromboembolie est similaire avec les différents traitements. Versus monothérapie par AVK, le risque de saignement sévère est (RH) de 1,50 (avec IC à 95% de 1,23 à 1,82) pour l'association aspirine + AVK et de 1,84 (avec IC à 95% de 1,11 à 3,06) pour l'association clopidogrel + AVK.

Cette étude d'observation confirme que chez des patients en FA et en post incident coronarien (infarctus du myocarde, angioplastie coronaire percutanée), l'ajout d'aspirine ou de clopidogrel à l'antivitamine K ne réduit pas davantage le risque de récurrence d'un événement coronarien ni celui d'une survenue d'une thromboembolie mais, par contre, augmente significativement le risque d'hémorragie majeure.

Références

- 1 Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5.
- 2 Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;jan27;doi:10.1161.

RISQUE DE PNEUMONIE AVEC CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS

Les corticostéroïdes inhalés sont fréquemment utilisés chez les patients atteints de BPCO ; ils constituent le traitement de plus de 70% des patients atteints de BPCO¹. Les préparations combinées disponibles en sont en par-

tie la cause. Des guides de pratique^{2,3} recommandent cependant de limiter l'utilisation de corticostéroïdes inhalés chez les patients présentant un forme sévère ou très sévère de BPCO (VEMS inférieure à 50 % de la valeur prédite) et qui présentent des exacerbations fréquentes (au moins deux fois par an) nécessitant un traitement par antibiotiques ou par corticostéroïdes par voie orale. L'utilisation de corticostéroïdes inhalés n'est pas sans risque. Le risque de fractures de la hanche⁴, de cataracte⁵ et de pneumonie⁶⁻⁸ avec les corticostéroïdes inhalés a été démontré dans diverses études. Une récente étude de cohorte⁹ a évalué si ce risque varie selon le corticostéroïde inhalé utilisé et selon la dose utilisée.

Cette étude a analysé des données d'une cohorte de 163.514 patients atteints de BPCO, suivis pendant 5 ans. Une pneumonie a été constatée chez 20.344 patients de ce groupe. Sur base d'une analyse de cas-témoins sur un échantillon, les auteurs ont calculé un ratio de proportions de 1,69 ; l'utilisation actuelle de corticostéroïdes inhalés augmente le risque de pneumonie de 69 % [IC à 95 % ; de 1,63 à 1,75]. Après l'arrêt des corticostéroïdes inhalés, il a fallu 6 mois pour que le risque ne soit plus accru. Le risque de pneumonie était le plus élevé avec la fluticasone (RR = 2,01, IC à 95% de 1,93 à 2,10) et moins élevé avec le budésonide (RR = 1,17, IC à 95% ; de 1,09 à 1,26). Le risque était également accru avec des doses plus élevées de fluticasone. Pour des doses allant jusqu'à 500 µg, ce risque était de 1,24 ; pour des doses de 500 à 999 µg, de 1,66 et pour des doses supérieures à 1000 µg,

de 1,86. Aucun effet de dose n'a été observé avec le budésonide. Ceci est en contradiction avec une étude récente qui, chez des patients atteints de BPCO, montre un effet de dose pour le budésonide. Pour 320 µg, le risque relatif était de 1,7 (IC à 95 % ; de 0,8 à 3,6) et pour 640 µg, de 2,3 (IC à 95 % ; de 1,2 à 4,7)¹⁰.

Les auteurs de cette étude reconnaissent qu'il y a un réel risque de biais parce que le budésonide a probablement été prescrit plus chez les patients présentant un risque plus faible de pneumonie, comme les patients souffrant d'asthme ou d'une BPCO moins sévère. Le diagnostic de BPCO ayant été effectué sur base de l'utilisation de médicaments par les patients et non sur base d'une spirométrie, il est probable que des patients asthmatiques aient été inclus dans la cohorte. Cette étude confirme le risque de pneumonie avec les corticostéroïdes inhalés. Il n'est pas clairement établi si ce risque est également déterminé par le type de corticoïde inhalé et d'autres études (RCT) avec moins de risques de biais sont nécessaires.

Références

- 1 Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J* 2009;34:13-6.
- 2 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2013. <http://www.goldcopd.org>.
- 3 National Institute of Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *NICE Clinical Guideline N° 101*, June 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>.
- 4 Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD : Systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.
- 5 Marcovitch H. High dose inhaled steroids pose cataract risk. *BMJ* 2003;327:833.
- 6 Singh S, Amin A, Loke Y. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
- 7 Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
- 8 Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
- 9 Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-1036. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202872
- 10 Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012;106:257-68.

Rédacteur en chef : J.P. Sturtewagen

Responsable d'édition : R. Mersch

Rédacteur en chef adjoint : P. Chevalier

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.



1. Prescrire Rédaction. Signes de thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur. Connaître le score de Wells. *Rev Prescr* 2013;33:762-5.
2. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FJ. Meta-analysis: the value of clinical assessment in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 2005;143:129-39.
3. Nouveautés 2007. *Formul R/info* 2008;15:13-20.
4. Wells P, Owen C, Doucette S et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199-207.
5. Crash-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the Crash-2 randomized controlled trial. *Lancet* 2011;377: 1096-101.
6. Prescrire Rédaction. Acide tranexamique et thromboses (suite). *Rev Prescr* 2013;33:276-7.
7. The SP3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-25.
8. Prescrire Rédaction. Antithrombotiques et accidents vasculaires cérébraux ischémiques. *Rev Prescr* 2013;33:358-65.
9. Prescrire Rédaction. Interactions des antivitamines K avec des aliments et des médicaments. *Rev Prescr* 2013;33:193-4.
10. Butt DA, Mamdani M, Austin PC et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012;172:1739-44.
11. Briasoulis A, Agarawal V, Tousoulis D et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart* doi: 10.1136/heartjnl-2013-304111.
12. DTB 2013;51:99.
13. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub3.
14. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006605. DOI: 10.1002/14651858.CD006605.pub2.
15. Allen SJ, Wareham K, Wang D et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older patients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249-57.
16. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959-69 / *analyse dans Cremonini F, Videlock EJ. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea. Evidence Based Medicine* 2013;18:71-2.
17. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS ONE* 2012;7:e34938.
18. Prescrire Rédaction. Gliptines: troubles graves pancréatiques, cutanés. *Rev Prescr* 2014;34:22.
19. Prescrire Rédaction. Vildagliptine en monothérapie. À éviter, comme les autres gliptines. *Rev Prescr* 2013;33:97.
20. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf
21. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
22. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2012;156:861-74.

23. CBIP. Fiche de transparence Incontinence urinaire. Date de recherche septembre 2013.
24. Prescrire Rédaction. Glycopyrronium inhalé. BPCO: encore un atropinique aux effets cardiaques à surveiller. *Rev Prescr* 2013;33:726-30.
25. Prescrire Rédaction. Colchicine: surdoses de cytotoxique. *Rev Prescr* 2013;33:832.
26. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91.
27. Prescrire Rédaction. Acide hyaluronique intra-articulaire: à éviter dans la gonarthrose. *Rev Prescr* 2013;33:528.
28. Hochberg MC, Altman RD, Toupin April K et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research* 2012;64:465-74.
29. Wiles N, Thomas L, Abel A et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84.
30. http://www.psychiatrienet.nl/oudesite/files/Cornell_Scale_vragenlijst.pdf
31. Banerjee S, Hellier J, Romeo R et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial – multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technology Assessment* 2013; Vol. 17:N°7. DOI:10.3310/hta17070.
32. Egan ME, Lipsky MS. Diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;62:1095-104.
33. Prescrire Rédaction. Fluconazole oral et candidoses vulvovaginales. Prévenir ne vaut pas toujours mieux que guérir. *Rev Prescr* 2013;33:329.
34. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON300402>
35. Prescrire Rédaction. Pansements des ulcères veineux de jambe. Praticité et coût sont les principaux critères de choix. *Rev Prescr* 2013;33:682-7.
36. O'Meara S, Martyn-St James M. Alginate dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD010182. DOI: 10.1002/14651858.CD010182.pub2.
37. O'Meara S, Martyn-St James M. Foam dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009907. DOI: 10.1002/14651858.CD009907.pub2.
38. MHRA. Quetiapine. Drug analysis print. www.mhra.gov.uk
39. Anonymous. Antipsychotiques: données récentes concernant leur efficacité et leurs effets indésirables. *Folia Pharmacotheapeutica* 2009;36:46-8.
40. Suspected adverse drug reaction reports for substances. Olanzapine. www.adrreports.eu
41. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/02/WC500161971.pdf
42. Prescrire Rédaction. Strontium et ostéoporose: à écarter. *Rev Prescr* 2013;33:267.
43. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001774.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
44. Walker AM, Bohn RL Cali C et al. Risk factors for colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1333-7.
45. Prescrire Rédaction. Quétiapine: colites ischémiques. *Rev Prescr* 2013;33:833.
46. U.S. Food and Drug Administration. Questions and answers: risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs. www.fda.gov
47. Prescrire Rédaction. Zolpidem: effets résiduels le matin. *Rev Prescr* 2013;33:745.
48. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain haemorrhage. A meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1862-5.
49. Prescrire Rédaction. Antidépresseurs IRS: hémorragies cérébrales. *Rev Prescr* 2013;33:434.

50. Prescrire Rédaction. Rispéridone: rhabdomyolyses. *Rev Prescr* 2013;33:189.
51. Anonymous. Het serotoninesyndroom en het maligne neurolepticasyndroom. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:10-1.
52. Schjerning Olsen A, Fosbøl EL, Lindhardsen J et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-63.
53. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastro-intestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
54. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2012. DOI:10.1503/cmaj.120951.
55. Long AN, Atwell CL, Yoo W et al. Vitamine B12 deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use. *Diabetes Care* 2012;35:e84.
56. DTB 2013;51:16.
57. Prescrire Rédaction. Des étirements pour prévenir les crampes nocturnes. *Rev Prescr* 2013;33:930-1.
58. Hannegraeff JM, van der Schans CP, de Ruiters R et al. Stretching before sleep reduces the frequency and severity of nocturnal leg cramps in older adults: a randomised trial. *J Physiother* 2012;58:17-22.
59. <http://www.adrreports.eu/en/search.html>