



formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

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

n° 2

Nouveautés 2012

INTRODUCTION

Cette année encore, la recherche d'actualités en matière de pharmacothérapie au sens large nous a confronté à des informations dont nous ne voulons pas priver nos lecteurs. Il s'agit de publications datant pour la plupart de 2012, issues de revues réputées et généralement critiques ou de sources indépendantes. Nous citons principalement des articles parus dans La Revue Prescrire, les Annals of Internal Medicine, Minerva, les Folia Pharmacotherapeutica et autres revues que nous considérons comme fiables. Une fois de plus, nous remarquons l'absence de nouveaux traitements permettant des progrès thérapeutiques significatifs et fiables. Comme les années précédentes, de nombreux avertissements ont été émis concernant des effets indésirables potentiels, révélés entre autres grâce à la pharmacovigilance. Par ailleurs, il s'est avéré que plusieurs médicaments ne répondent pas aux attentes, une fois utilisés dans des conditions réelles.

La rédaction souhaite rappeler aux lecteurs la disponibilité en ligne de la version d'essai du Formulaire MRS. Cette version peut être consultée sur www.formularium.be. Les textes en ligne sont de l'édition 2012, donc pas les plus récents. Nous souhaitons néanmoins vous encourager à consulter et à utiliser cette version. L'édition 2013 pourra être consultée en ligne prochainement et un outil de re-

cherche par indication est en cours de développement. Toutes suggestions et commentaires, tant négatifs que positifs, sont les bienvenus et contribueront à la création d'une version numérique définitive du Formulaire MRS.

1 AFFECTIONS CARDIO-VASCULAIRES

L'aliskiren est un inhibiteur de la rénine pouvant causer des effets indésirables graves chez certains patients diabétiques : des troubles cardiovasculaires et une insuffisance rénale à issue parfois fatale. C'est ce que montrent les résultats intermédiaires d'une étude [l'étude ALTITUDE], qui a évalué l'effet de l'aliskiren sur des critères de jugement microvasculaires et macrovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2, d'insuffisance rénale et/ou de maladies cardiovasculaires. L'ajout d'aliskiren à un IEC ou un sartan n'a pas apporté de bénéfice thérapeutique. Sur base de ces résultats, les données de sécurité de l'aliskiren ont été réévaluées par l'Agence Européenne de Médicaments (EMA)¹. *À ce jour, l'aliskiren n'a pas montré d'intérêt clinique ; un éventuel effet favorable sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires n'a pas été montré.*

L'utilisation concomitante d'antagonistes calciques et de certains macrolides peut favoriser, chez la personne âgée, la survenue d'hypotension arté-

rielle pouvant conduire à un état de choc. C'est ce que révèle une étude cas-témoins canadienne². Les macrolides concernés sont l'érythromycine et la clarithromycine, toutes deux des inhibiteurs enzymatiques (du CYP3A4 du cytochrome P450). Cette inhibition enzymatique peut entraîner une accumulation des antagonistes calciques qui sont métabolisés par cette iso-enzyme. Les auteurs suggèrent que si un macrolide est nécessaire chez les patients sous traitement par inhibiteurs calciques, il convient de préférer l'azithromycine.

Il n'existe pas de test simple et fiable pour mesurer l'effet anticoagulant du dabigatran, pas plus qu'un antidote. *(Il est possible, selon le réactif et les appareils de test utilisés, de montrer grâce à la détermination du temps de céphaline activée (TCA ou aPTT) s'il y a ou non une activité anticoagulante, mais il ne s'agit pas d'une mesure quantitative).* Depuis la commercialisation du dabigatran, des données de pharmacovigilance ont révélé que des hémorragies sévères peuvent survenir, particulièrement dans des circonstances telles qu'une insuffisance rénale (même légère), un âge avancé, un poids inférieur à 60 kg, en raison d'interactions médicamenteuses (par exemple avec l'amiodarone) ou de l'ajout d'autres médicaments à propriétés antithrombotiques. *Lors de l'instauration d'un traitement par dabigatran, il semble essentiel d'évaluer la fonction ré-*

nale et de surveiller les traitements médicamenteux coadministrés. La posologie doit être ajustée en cas de fonction rénale altérée. Par ailleurs, les capsules ne peuvent pas être ouvertes chez les personnes ayant des difficultés de déglutition pour en faciliter la déglutition : la biodisponibilité du médicament est alors fortement accrue, avec risque hémorragique.

Depuis 2010, de « nouveaux » anticoagulants oraux sont disponibles comme traitement de première ligne. Il s'agit des inhibiteurs du facteur Xa (en Belgique : le rivaroxaban et l'apixaban) et des inhibiteurs de la thrombine (dabigatran). L'efficacité des trois produits a été évaluée dans la prévention d'événements thromboemboliques dans le traitement de la fibrillation auriculaire (FA), dans la prévention de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire après une chirurgie orthopédique et dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et dans la prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire. Le traitement standard actuel pour ces indications consiste en l'administration d'antagonistes de la vitamine K (AVK, warfarine et substances apparentées) ou d'héparines de bas poids moléculaire. Les nouveaux anticoagulants visent en particulier à éviter certains aspects gênants de l'utilisation des AVK comme les contrôles sanguins réguliers pour déterminer le degré exact d'anticoagulation. Même en cas de contrôles réguliers de la coagulation, 30 à 50% des patients sous warfarine se situent en dehors de la fourchette thérapeutique³. Une étude suédoise plus récente évoque un chiffre de 23,8 %⁴. Les nouveaux anticoagulants exercent un effet mieux prévisible (sur la coagulation), ce qui rend la surveillance systématique non seulement inutile, mais aussi difficile (voir ci-dessus), ce qui dans des situations d'urgence (par exemple une intervention chirurgicale) peut s'avérer problématique. Il convient également de surveiller l'ap-

parition d'effets indésirables. L'absence d'un antidote spécifique en cas de surdose des nouveaux anticoagulants oraux reste une préoccupation justifiée. Il y a en outre une très grande différence de prix (ces nouvelles substances sont environ 10 fois plus onéreuses que les anticoagulants oraux habituels). Même avec la prise en considération des coûts supplémentaires liés aux déterminations de l'INR, il semble encore être question d'un surcoût non négligeable. Ces substances en valent-elles réellement la peine ? Une synthèse méthodique de la littérature avec méta-analyses⁵ a évalué l'efficacité et les inconvénients des nouveaux anticoagulants oraux par rapport à la warfarine dans le traitement de la FA et des thrombo-embolies veineuses. 3 RCTs ont comparé l'apixaban, le rivaroxaban ou le dabigatran à la warfarine dans la prévention des AVC chez les personnes souffrant de FA. L'incidence de la mortalité totale et de l'AVC hémorragique s'est avérée significativement plus faible chez les utilisateurs des nouveaux anticoagulants par rapport à la warfarine. Selon les auteurs de cette méta-analyse, il y aurait 8 décès et 4 AVC hémorragiques de moins pour 1000 patients traités avec un nouvel anticoagulant pendant 2 ans. Trois autres RCTs ont comparé le dabigatran ou le rivaroxaban à la warfarine dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients ayant fait une TVP. Aucune différence n'est montrée dans ce cas pour la mortalité liée à la TVP ou la mortalité globale. Les effets indésirables des différents traitements ont également été évalués dans la méta-analyse. Les hémorragies fatales étaient moins fréquentes avec les nouveaux anticoagulants, quel que soit la substance utilisée. Les hémorragies majeures étaient également moins fréquentes mais il y avait une hétérogénéité entre les différentes études et les différents médicaments. Les hémorragies gastro-intestinales étaient plus fréquentes avec les nouveaux anticoagulants, mais il y avait également une grande hétérogénéité entre

les études et les médicaments utilisés. L'infarctus du myocarde était plus fréquent sous dabigatran. En dehors de cette étude, plusieurs avertissements ont été émis concernant l'utilisation des nouveaux anticoagulants sur base de données issues d'une surveillance post-commercialisation. En 2011, il y a eu des notifications de la FDA concernant 3781 cas d'effets indésirables sous dabigatran. Il s'agissait de : 2367 hémorragies, 291 cas d'insuffisance rénale aiguë, 644 AVC, 542 décès et 15 cas d'insuffisance hépatique. Ces effets indésirables étaient plus fréquents chez les personnes âgées (âge moyen de 80 ans). Concernant l'utilisation de warfarine, il y a eu 1106 notifications d'effets indésirables, dont 72 décès en 2011. *Conclusion : d'après les données actuelles, il semble que les personnes avec un bon contrôle de l'INR n'ont rien à gagner en passant à un des nouveaux anticoagulants oraux. Il est important de surveiller la sécurité de ces médicaments.*

L'association entre une utilisation des AINS et la survenue d'affections coronariennes est connue dans des études d'observation. Une étude de cohorte danoise montre cependant que des AINS sont encore prescrits à 40 % des patients qui ont fait un premier infarctus du myocarde. Cet usage d'AINS s'est avéré être associé à un risque accru de mortalité de toute cause dans les 5 ans après un premier infarctus du myocarde. Parmi les AINS, le diclofénac semble comporter le plus grand risque⁶. *Il convient une fois encore de mettre en garde contre l'utilisation des AINS chez les patients qui ont déjà fait un infarctus aigu du myocarde.*

L'acide tranexamique peut être utile dans le traitement de l'hémorragie due à un traumatisme (s'il est utilisé endéans les 3 heures). Une étude a évalué si le risque de décès ou d'événements thrombotiques lors de l'utilisation d'acide tranexamique chez des patients présentant une hémorragie

traumatique varie en fonction du risque de base de décès⁷. Dans tous les cas, l'usage d'acide tranexamique semble diminuer le risque de mortalité et le risque de thromboses.

Des guides de pratique recommandent l'utilisation des IEC (et des sartans en cas d'intolérance) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque^{8,9}.

Une étude de cohorte rétrospective chez des personnes âgées de 65 ans et plus montre qu'une utilisation sous-optimale de ces médicaments entraîne un accroissement de la mortalité totale et de nouvelles hospitalisations des patients qui ont été précédemment hospitalisés pour cause d'insuffisance cardiaque¹⁰. *Une utilisation sous-optimale signifie l'administration d'une dose inférieure à celle utilisée dans les études cliniques de grande ampleur. Doses cibles : énalapril 20 mg, ramipril 10 mg, captopril 150 mg, lisinopril 20 mg, péridopril 4 mg⁸.*

Une méta-analyse récente a évalué l'efficacité d'un contrôle tensionnel intensif (jusqu'à maximum 130 mmHg/80 mmHg) par rapport à un contrôle standard (140-160 mmHg/85-100 mmHg) chez des patients diabétiques de type 2¹¹. Un contrôle intensif n'a pas entraîné de réduction du risque relatif de mortalité ou d'infarctus du myocarde, mais bien une réduction du risque d'AVC. Une synthèse Cochrane n'a pas montré de bénéfice d'un traitement de l'hypertension modérée (PA systolique = 140-159 mmHg et/ou PA diastolique = 90-99 mmHg) chez des personnes sans affection cardiovasculaire¹².

2 AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES

Il est admis que l'œsophage de Barrett évolue d'une dysplasie de bas grade et de haut grade vers un adénocarcinome de l'œsophage. Cette évolution est très lente. De précédentes études de petites cohortes de patients présentant un œsophage de Barrett ont

estimé le risque annuel d'apparition de cancer à 0,5 %. Une grande cohorte danoise (11.028 patients) suivie pendant une période moyenne de 5,2 ans a montré un risque annuel de cancer de l'œsophage beaucoup plus faible, soit 0,12 %¹³. Le risque relatif de cancer de l'œsophage chez les patients atteints d'un œsophage de Barrett par rapport à la population « normale » était de 11,3 [IC de 8,8 – 14,4]. Les auteurs de cette étude suggèrent que le suivi systématique d'un œsophage de Barrett n'a de sens qu'en présence d'une dysplasie de bas grade au moment du diagnostic.

La dompéridone, un antagoniste dopaminergique, peut être considérée comme un neuroleptique caché. Le risque d'arythmie cardiaque et de mort subite qui y est lié est identifié depuis longtemps. Des cas d'arythmies ventriculaires et de mort subite ont été observés lors de l'utilisation par voie intraveineuse. L'Agence réglementaire britannique « Medicines and Healthcare products » (MHRA)¹⁴ recommande d'utiliser la dompéridone à la dose la plus faible possible, et de faire preuve de prudence lorsqu'elle est prescrite à des patients présentant déjà une conduction intracardiaque prolongée (particulièrement un allongement QT), qui ont d'importants troubles électrolytiques, qui souffrent d'insuffisance cardiaque et chez les patients qui utilisent déjà des médicaments pour ces affections. Ces avis sont certainement valides pour les personnes âgées de plus de 60 ans. L'utilisation simultanée de dompéridone, de kétoconazole et d'érythromycine (inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4, l'enzyme pour lequel la dompéridone est un substrat) est déconseillée. L'EMA (Agence européenne des médicaments) a également réévalué la balance bénéfices/risques des médicaments à base de dompéridone^{15,16}. *Il semble judicieux d'éviter autant que possible la dompéridone, ou au moins d'en restreindre l'utilisation en le soumettant à prescription médicale.*

3 AFFECTIONS ENDOCRINOLOGIQUES ET UROLOGIQUES

Environ 75 % des hommes avec une valeur de PSA > 4,0 ng/ml, une valeur seuil utilisée pour le dépistage du cancer de la prostate, n'ont pas de cancer de la prostate (« faux positifs »). Ces hommes subissent cependant une biopsie de la prostate, qui par la suite s'avère inutile et peut provoquer de nombreux désagréments et effets indésirables : hématurie, hémospémie, miction douloureuse, fièvre. Si un cancer est malgré tout dépisté, il semble n'y avoir aucun impact sur la santé de la personne concernée dans 30 à 80 % des cas. Après le traitement, la mortalité globale est à peine meilleure. La balance bénéfices/risques d'un dépistage systématique du cancer de la prostate semble pencher du côté négatif et ne peut donc pas être recommandé¹⁷. C'est aussi l'avis de l'U.S. Preventive Services Task force¹⁸. Une revue Cochrane récente¹⁹ n'est pas non plus en mesure de montrer une plus-value pour le dépistage du cancer de la prostate en général (y compris le dépistage PSA). *Les restrictions actuelles dans le remboursement du dépistage PSA sont conformes à ces recommandations. Il incombe au médecin généraliste (et urologue) d'expliquer cela au patient qui insiste en cas de dépistage PSA difficilement défendable et également de lui expliquer les conséquences liées aux résultats.*

La détermination du pronostic de cancer de la prostate repose généralement sur trois paramètres : l'étendue de la tumeur, la différenciation histologique (exprimée en score de Gleason [de 2 à 10]) et la valeur PSA mesurée avant le début du traitement. Le pronostic des carcinomes de la prostate localisés est favorable : sans traitement la mortalité s'élève à 0,5 % par an si le carcinome a atteint 1 seul lobe de la prostate et qu'il est bien différencié (score de Gleason ≤ 7) et que le PSA ≤ 20 ng/ml. En cas de tumeur étendue com-

posée de tissus peu différenciés (score de Gleason > 7) ou si la valeur PSA est supérieure à 20 ng/ml, la mortalité s'élève à 4 % par an. Une prostatectomie totale réduit la mortalité, mais pas dans le groupe de patients âgés de plus de 65 ans au moment du diagnostic²⁰. Cette procédure présente aussi beaucoup d'inconvénients: 25% des patients opérés sont incontinents, 40% présentent une dysfonction érectile. La radiothérapie externe réduit également la mortalité, mais sans doute moins qu'une prostatectomie (il n'y a pratiquement pas d'étude disponible comparant les deux thérapies). Il existe bien une étude comparant un traitement par curiethérapie et par prostatectomie, mais la conception de cette étude ne permet pas de se prononcer sur une différence d'efficacité en termes de durée de vie ou de métastases. Les deux formes de radiothérapie peuvent entraîner des radiocystites, des douleurs abdominales et rectales. La radiocystite, généralement transitoire, survient chez environ la moitié des patients qui subissent une radiothérapie externe et chez pratiquement tous les patients traités par curiethérapie. L'incontinence et la dysfonction érectile sont moins fréquentes qu'en cas de prostatectomie. L'hormonothérapie n'affecte pas la mortalité, sauf en association avec une radiothérapie. Cela a été démontré chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avec un pronostic défavorable faible à modéré²¹. Même en cas de cancer de la prostate avec un pronostic défavorable, l'hormonothérapie a un effet favorable sur la mortalité²². Une gynécomastie, des dysfonctionnements érectiles, des bouffées de chaleur et une hépatite peuvent survenir suite à un traitement hormonal.

Le choix du traitement du cancer de la prostate dépend donc en grande partie du pronostic. Il est préférable d'attendre en cas de cancer de la prostate avec un pronostic raisonnable et particulièrement chez les personnes avec une espérance de vie inférieure à 10 ans. En cas de

risque élevé de progression rapide, il est recommandé d'instaurer un traitement.

Il reste difficile de déterminer la valeur cible de l'HbA1c permettant d'obtenir une réduction optimale des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Selon une méta-analyse, cibler une valeur d'HbA1c inférieure à 7 %, n'entraîne pas de réduction de la mortalité globale et cardiovasculaire²³. Une vaste étude montre, par contre, que ce seuil-cible pourrait même entraîner une mortalité accrue chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire²⁴. D'autres études devront montrer s'il existe une valeur d'HbA1c « absolue » pour chaque patient diabétique pouvant être considérée comme optimale, ou si l'on vise une diminution d'un certain pourcentage de la valeur basale de l'HbA1c²⁵.

La place des gliptines ou des inhibiteurs de la DPP-4 dans le traitement du diabète de type 2 n'est toujours pas claire. Ces substances n'ont pas montré d'effet bénéfique sur les complications cliniques du diabète. Les effets indésirables décrits sont les nausées, la constipation, les infections, la dépression, l'insuffisance rénale et (rarement) la pancréatite, l'anaphylaxie et les dermatoses bulleuses. Les effets indésirables à long terme ne sont pas connus. Jusqu'à preuve du contraire, ces produits ne peuvent servir d'alternative à la metformine et aux sulfamides qu'en cas de contre-indication²⁶.

Une étude en double-aveugle et en parallèle d'une durée de 2 ans a évalué l'effet de l'association de linagliptine + metformine et de glimépiride + metformine chez des patients diabétiques de type 2²⁷. Cette étude a montré la « non-infériorité » de la linagliptine. Le critère primaire était l'effet sur l'HbA1c. L'étude était sponsorisée par le fabricant de la linagliptine. *Est-il justifié de choisir un nouveau produit dont aucun bénéfice clinique n'a été montré,*

qui est (beaucoup) plus cher que les produits existants et dont la sécurité à long terme n'est pas claire ?

L'utilisation de la pioglitazone a été associée à un risque accru de cancer de la vessie²⁸. Une étude cas-témoins semble confirmer ce lien, avec un RR de 1,83 [IC à 95% de: 1,10 à 3,05]. Une utilisation prolongée et une dose cumulative plus élevée sont associées à un risque plus élevé²⁹. *Il devient difficile de justifier l'utilisation de la pioglitazone dans le traitement du diabète de type 2.*

La plupart des preuves sur l'utilité de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 et son impact favorable sur la morbidité et la mortalité (chez les patients avec une surcharge pondérale) ont été fournies par l'étude UKDPS datant de 1998³⁰. Cependant, il y avait à l'époque déjà une incertitude quant à l'efficacité réelle de ce traitement. Il y avait par exemple une mortalité accrue chez les patients ayant précédemment été traités par un sulfamide, mais dans une étude de suivi pendant 5 ans après l'arrêt de la RCT, cette augmentation de risque n'était pas confirmée³¹. Une étude d'observation ultérieure sur les risques de l'association n'a pas pu montrer de risque accru de mortalité cardiovasculaire³². Notons également que cette étude UKDPS en particulier a été réalisée auprès de personnes en surpoids. Une nouvelle méta-analyse³³ a évalué l'effet de la metformine sur la mortalité totale et cardiovasculaire et sur la morbidité cardiovasculaire. Aucun effet positif avéré n'a pu être montré sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaire. Selon les auteurs, les résultats doivent être interprétés avec prudence : il y avait peu de décès dans les études incluses dans cette analyse. La qualité méthodologique des études incluses variait également fortement. De nouvelles études sont nécessaires afin de clarifier la vraie valeur de la metformine dans le traitement du diabète de type 2. *La probabilité*

qu'une telle étude soit réalisée est plutôt faible, compte tenu de l'enjeu (économique) pour les nouveaux antidiabétiques.

Le ranélate de strontium peut, entre autres, entraîner une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde (TVP)³⁴. L'EMA a émis un avertissement concernant son utilisation chez des patients à risque de TVP, comme les patients ayant des antécédents de TVP, ou ceux qui sont temporairement ou définitivement immobilisés³⁵.

En Belgique, le ranélate de strontium n'est remboursé que pour les personnes âgées de plus de 80 ans. En revanche, en France cet âge avancé est considéré comme un risque accru d'événement thromboembolique ; le remboursement dans cette tranche d'âge est donc supprimé en France.

La toxine botulique de type A pourrait avoir une place dans le traitement de l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité dérusorienne d'origine neurologique [lésion médullaire, sclérose en plaques]³⁶. Chez environ un tiers des patients traités, l'incontinence disparaît pour une durée moyenne de 42 à 48 semaines. La procédure est toutefois assez complexe et elle est réservée au spécialiste : avec la cystoscopie, on injecte la toxine dans la paroi vésicale, sous anesthésie locale ou générale. Des effets indésirables peuvent survenir: infections et rétentions urinaires, en plus d'une hyper-réflexie autonome transitoire, d'une faiblesse musculaire à distance de l'injection, ... Une aggravation d'une sclérose en plaques par cette intervention ne peut être exclue.

4 AFFECTIONS RESPIRATOIRES

L'azithromycine possède une activité antibactérienne, mais également probablement des propriétés anti-inflammatoires et « immunomodulatrices ». Une étude randomisée, contrôlée

versus placebo³⁷, a comparé l'efficacité de l'administration d'azithromycine durant un an (250 mg/jour) sur les exacerbations chez des patients présentant une BPCO modérée, sévère ou très sévère. Chez les utilisateurs d'azithromycine, le délai de survenue d'une nouvelle exacerbation est prolongé, la fréquence des exacerbations par an réduite et la qualité de vie accrue. Les hospitalisations pour cause d'exacerbation de BPCO n'ont pas diminué. Une perte auditive plus importante a également été documentée dans le groupe azithromycine (nombre nécessaire pour nuire : 17) à attribuer probablement à la forte dose quotidienne d'azithromycine. La population d'étude était fort sélectionnée. L'impact d'un tel traitement antibiotique prolongé sur la résistance des germes et ses conséquences cliniques restent à évaluer³⁸.

5 AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Chez des patients agités et non coopératifs, l'administration I.M. d'halopéridol ou d'une benzodiazépine est à préférer à l'administration I.M. d'olanzapine. Ce neuroleptique atypique expose le patient à des effets indésirables cardiaques (troubles du rythme et de la conduction) et à des problèmes respiratoires (dyspnée, arrêt respiratoire). Il ne s'est pas montré plus efficace que l'halopéridol³⁹.

Malgré les avertissements répétés qu'ils augmentent le risque de maladies cardiovasculaires, les neuroleptiques sont encore toujours prescrits chez les personnes âgées démentes. Une étude récente⁴⁰ montre que, chez des patients ayant été précédemment traités par un inhibiteur des cholinestérases, l'instauration d'un traitement par neuroleptiques augmente faiblement mais significativement le risque d'infarctus du myocarde. Ce risque est particulièrement accru dans les 30 jours suivant l'instauration du neuroleptique (HR = 2,19 ; IC à 95 % : 1.11-4.32).

Une étude d'observation rétrospective a évalué l'utilisation de neuroleptiques chez les personnes institutionnalisées de plus de 65 ans⁴¹. Plus de la moitié des sujets souffraient également de démence. Les chercheurs ont évalué le rapport de hasards (HR) de la mortalité de toute cause et de la mortalité due à une affection en particulier pouvant être associée à l'utilisation de ces substances après 180 jours. Cette étude a montré que, par rapport à la rispéridone, les utilisateurs d'halopéridol présentent un risque de mortalité accrue (HR 2,07 ; IC à 95% de 1,89 à 2,23) et les utilisateurs de quétiapine une réduction du risque (HR 0,81 ; IC à 95% de 0,75 à 0,88). Une étude similaire a été menée chez des personnes âgées (> 65 ans) en ambulatoire, personnes souffrant de démence⁴². Cette étude a également montré que parmi les neuroleptiques évalués (halopéridol, rispéridone, olanzapine, quétiapine), l'utilisation d'halopéridol a entraîné la plus forte hausse de mortalité. C'était particulièrement le cas au cours des 30 premiers jours de traitement médicamenteux. *Les deux études sont des études d'observation. Aucune conclusion claire ne peut en être tirée. Il peut y avoir des différences dans les populations comparées, avec une différence de résultats liée au hasard. Le Formulaire MRS sélectionne l'halopéridol pour le traitement des troubles du comportement chez les personnes démentes, si un médicament s'avère nécessaire dans ces conditions⁴³. Etant donné que l'halopéridol n'est pas enregistré pour cette indication en Belgique, il est prescrit hors indication (« off-label ») pendant une période la plus courte possible et à la dose la plus faible possible. La rispéridone a en revanche cette indication. La très longue expérience avec l'halopéridol et son prix réduit motivent cependant notre choix. Les médecins qui ne souhaitent pas prescrire hors indication peuvent avoir recours à la rispéridone.*

6 INFECTIONS

Le vaccin contre le zona est semblable au vaccin contre la varicelle mais il est 14 fois plus concentré. Il a un effet modeste sur la survenue de douleurs post-zostériennes : 1 an après la vaccination de 1000 personnes âgées de 50 à 59 ans, 5 cas de zona ont pu être évités. Ce chiffre est bien plus bas chez les personnes âgées de plus de 80 ans (supposition d'1,5 cas évités pour 1 000 vaccinés). Le vaccin est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés, alors qu'il s'agit de la population pour qui le vaccin serait le plus utile⁴⁴. *Le vaccin n'est pas (encore) disponible sur le marché belge.*

Le vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences est accepté en Belgique pour la prévention des maladies invasives causées par le *Streptococcus pneumoniae* chez l'adulte de 50 ans et plus. Ce vaccin conjugué aurait certains avantages par rapport au vaccin antipneumococcique non conjugué à 23 valences, comme une meilleure réponse immunitaire ou une plus longue durée de protection. Cela n'a nullement été prouvé. Seule une non-infériorité quant à la réponse immunitaire a été montrée par rapport au vaccin pneumococcique non conjugué à 23 valences⁴⁵. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande d'utiliser le vaccin pneumococcique conjugué à 23 valences chez (entre autres) toute personne âgée de plus de 65 ans, sans disposer de preuves rigoureuses. Une RCT⁴⁶ a montré que la vaccination résidents de maisons de repos très âgés (moyenne de 85 ans) avec le vaccin pneumococcique non conjugué à 23 valences en plus du vaccin influenza, diminue le nombre des pneumonies et la mortalité liés aux pneumonies pneumococciques. La mortalité globale est restée inchangée. Une amélioration de la qualité de vie n'est pas claire. Une synthèse Cochrane incluant pour moitié des données issues de RCTs, pour moitié des données d'études d'observation⁴⁷

montre que la vaccination contre le pneumocoque entraîne une diminution significative de la fréquence des infections à pneumocoques invasives. Cette efficacité n'est toutefois pas nette chez les personnes atteintes d'une maladie chronique. Aucune efficacité n'a été montrée sur la mortalité totale, ni sur l'incidence des pneumonies en général.

La bactériothérapie ou transplantation fécale s'avère très efficace dans le traitement des infections réfractaires à *Clostridium difficile*. Il s'agit d'instiller des bactéries fécales « fraîches » d'un donneur sain en passant par la sortie biopsie d'un coloscope⁴⁸. L'administration via une sonde nasogastrique est également efficace⁴⁹.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

La prise d'azithromycine peut avoir des conséquences fatales en raison de l'allongement de l'intervalle QT. Ce risque est d'autant plus élevé dans les situations où il y a un risque accru de torsades de pointes : hypokaliémie, autres médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT⁵⁰. Ces données sont issues d'une étude de cohorte rétrospective⁵¹. La FDA a très récemment émis un avertissement de sécurité à cet égard⁵².

L'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) a annoncé que « L'Agence européenne des médicaments réévalue les médicaments contenant du tétrazépam au vu de la notification de réactions cutanées graves survenues suite à leur administration. Ces médicaments sont commercialisés en Belgique sous les noms de Epsipam, Myolastan et Tétrazepam EG. »⁵³.

Une RCT menée dans le but d'évaluer l'influence des statines (simvastatine et pravastatine) sur la survenue de fatigue, a constaté que les femmes

en particulier signalent avoir moins « d'énergie » et présentent une plus grande fatigue à l'effort lorsqu'elles prennent une statine⁵⁴. Sur base de données de pharmacovigilance, il est probable que cette observation soit également faite pour les statines plus récentes⁵⁵. *En cas de plaintes de fatigue (chez les femmes), il convient d'envisager également la possibilité d'un effet indésirable des statines.*

L'utilisation à long terme d'IPP peut causer une hypomagnésémie. Il est recommandé de déterminer la concentration de magnésium avant de prescrire des IPP à des patients qui les utiliseront pendant longtemps, particulièrement chez les patients prenant également de la digoxine ou d'autres médicaments (comme les diurétiques) qui peuvent également causer une hypomagnésémie⁵⁶.

Une méta-analyse d'études d'observation et d'études randomisées et contrôlées⁵⁷ a montré que l'utilisation d'antiacides (tant les IPP que les anti-histaminiques H2) augmente le risque de pneumonie. Une forte consommation d'alcool et la présence d'un reflux gastro-œsophagien peuvent être deux facteurs de confusion importants, parce qu'ils augmentent le risque de pneumonie de fausse déglutition, indépendamment d'une utilisation importante d'antiacides.

Une diarrhée causée par le *C. difficile* peut avoir été causée par l'utilisation d'IPP. La FDA met en garde contre l'utilisation inutile et/ou prolongée d'IPP⁵⁸. *En 2012, de nombreuses publications se sont penchées sur les effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier en cas d'utilisation prolongée. De nouvelles données confirment le risque accru de fractures, de pneumonie acquise en communauté et d'infections à Salmonella et Campylobacter*⁵⁹.

8 DIVERS

La cicatrisation d'une plaie chirurgicale ou traumatique, surtout s'il s'agit d'une plaie profonde, peut être retardée lors de l'utilisation concomitante de certains médicaments : anticancéreux et immunodépresseurs cytotoxiques, corticostéroïdes, AINS, anticoagulants⁶⁰. La décision d'interrompre l'administration du médicament incriminé dépendra de son impact sur l'état de santé générale du patient.

L'efficacité des corticostéroïdes oraux dans la sinusite aiguë est au mieux très modeste. Les effets indésirables graves (problèmes cardiaques, troubles neuropsychiques, immunodépression, ostéonécrose, risques infectieux,...) sont rares mais peuvent être complètement évités en n'utilisant pas de corticoïdes oraux⁶¹.

Le fébuxostat est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique (et remboursé en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité de l'allopurinol). Des données de pharmacovigilance montrent une survenue (rare) de réactions graves d'hypersensibilité (syndrome de Stevens-Johnson, choc anaphylactique). La réaction survient généralement dans le premier mois suivant l'instauration du traitement. Dans certains cas, elle survient chez des patients avec des antécédents d'insuffisance rénale ou de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. Le fébuxostat n'apporte pas de bénéfice clinique par rapport à l'allopurinol, dans le sens où il ne réduit pas le nombre de crises de goutte. En revanche, il provoque un risque accru de crises de goutte plus aiguës au début du traitement. Il est également recommandé de ne pas utiliser le fébuxostat chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive⁶².

Une synthèse Cochrane⁶³ a évalué des interventions visant à diminuer la prescription de médicaments inappropriés et les effets indésirables liés aux médicaments. La plupart des interventions évaluées comprenait entre autres le contrôle des médicaments avec l'aide d'un pharmacologue clinicien. Cette intervention a semblé avoir un effet favorable sur les critères de jugement susmentionnés. Ces conclusions sont toutefois basées sur des preuves plutôt faibles. Nous ignorons également dans quelle mesure et si ces interventions ont eu un impact sur les critères (« forts »). Une étude publiée ultérieurement⁶⁴ a évalué l'impact de l'intervention d'un pharmacologue clinicien sur l'utilisation inappropriée de médicaments en première ligne. Cette intervention a également semblé entraîner une prescription de médicaments moins inappropriée qu'un feedback proposé par un programme informatique. Cette intervention serait donc plus coût/efficace (du moins dans le pays où l'étude a été menée, c.-à-d le Royaume-Uni). *Même si les preuves sont plutôt faibles et les résultats du point de vue clinique non connus, la rédaction plaide en faveur d'une politique de prescription aux personnes fragiles dans laquelle une fonction consultative est confiée à un pharmacologue clinicien.*

Une étude menée au Royaume-Uni⁶⁵ montre que 1 patient sur 8 est « victime » d'erreurs de prescription ou de suivi des traitements médicamenteux en première ligne. La plupart des erreurs sont légères ou modérées, survenant plus souvent chez des patients âgés de moins de 15 ans et de plus de 65 ans. Les auteurs ont défini une prescription cliniquement pertinentement fautive comme une prescription ayant involontairement entraîné soit une chance significativement moindre que le traitement prévu soit efficace au moment de l'évaluation soit un risque accru de problème par rapport à une prise en charge généralement admise.

Une « analyse de symétrie séquentielle » (SSA)⁶⁶ a évalué le rapport entre l'utilisation de médicaments courants (bêtamimétiques à longue durée d'action (LABA), diurétiques, statines) et la survenue de crampes musculaires nocturnes. En utilisant une SSA, les chercheurs ont dans ce cas conclu qu'un médicament susceptible de causer des crampes sera prescrit plus vite qu'un médicament pouvant traiter les crampes (dans ce cas, la quinine). S'il n'y a pas de lien avec des crampes, les médicaments sont prescrits en ordre aléatoire. Cette étude a montré que la quinine, que l'on juge efficace en cas de crampes⁶⁷ a été prescrite après les médicaments susmentionnés plutôt qu'avant. Cette association était plus prononcée pour les LABA et moins prononcée pour respectivement les diurétiques d'épargne potassique, les diurétiques thiazidiques, les diurétiques de l'anse et enfin, les statines. *Cette constatation ne plaide pas en faveur d'une utilisation aveugle de la quinine dans le traitement des crampes musculaires nocturnes. La quinine n'est pas enregistrée dans cette indication et peut parfois causer des effets indésirables graves (y compris une perte de la vision due à une toxicité rétinienne).*

Le risque d'apparition d'un mélanome augmente de 20 % chez les personnes qui ont déjà utilisé un banc solaire et de 42 % chez les « gros » utilisateurs. Environ 5,4 % des mélanomes diagnostiqués en Europe pourraient être attribués au bronzage artificiel. C'est le résultat d'une importante méta-analyse⁶⁸. *Si ces résultats sont corrects et compte tenu de la grande popularité des bancs solaires, nous pouvons nous attendre dans les prochaines années à de nombreux nouveaux cas de mélanomes. En pratique, il faut rester attentif à la détection précoce du mélanome chez les personnes présentant un risque accru et les mettre en garde contre l'utilisation des bancs solaires.*

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

<i>Acide tranexamique</i>	Exacyl®	<i>Linagliptine</i>	Trajenta®
<i>Aliskiren</i>	Rasilez®	<i>Lisinopril</i>	Zestril®, et plusieurs génériques
<i>Allopurinol</i>	Zyloric® et plusieurs génériques	<i>Metformine</i>	Glucophage, Metformax® et plusieurs génériques
<i>Amiodarone</i>	Cordarone® et plusieurs génériques	<i>Olanzapine</i>	Zyprexa® et plusieurs génériques
<i>Apixaban</i>	Eliquis®	<i>Péridopril</i>	Coversyl®, Preterax® et plusieurs génériques
<i>Azithromycine</i>	Zitromax® et plusieurs génériques	<i>Pioglitazone</i>	Actos®
<i>Captopril</i>	Capoten® et plusieurs génériques	<i>Pravastatine</i>	Prareduct®, Pravasine® et plusieurs génériques
<i>Clarithromycine</i>	Biclar®, Heliclar® et plusieurs génériques	<i>Quétiapine</i>	Seroquel® et plusieurs génériques
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa®	<i>Ramipril</i>	Tritace® et plusieurs génériques
<i>Diclofénac</i>	Voltaren® et plusieurs génériques	<i>Rispéridone</i>	Risperdal® et plusieurs génériques
<i>Digoxine</i>	Lanoxin®	<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto®
<i>Dompéridone</i>	Motilium®, Oropéridys®, Zilium® et plusieurs génériques	<i>Simvastatine</i>	Zocor® et plusieurs génériques
<i>Enalapril</i>	Renitec® et plusieurs génériques	<i>Ranélate de strontium</i>	Protelos®
<i>Erythromycine</i>	Erythrocin®, Erythroforte®	<i>Tétrazépam</i>	Epsipam®, Myolastan®, Tetrazepam EG®
<i>Fébuxostat</i>	Adenuric®	<i>Toxine botulique</i>	Azzalure®, Bocouture®, Botox®, Dysport®, Vistabel®
<i>Glimépiride</i>	Amarylle® et plusieurs génériques	<i>Vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences</i>	Prevenar 13®
<i>Halopéridol</i>	Haldol®	<i>Warfarine</i>	Marevan®
<i>Kétoconazole</i>	Nizoral®		
<i>Quinine (sulfate de chloroquine)</i>	Nivaquine®, préparation magistrale		

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

Rédacteur en chef : J.P. Sturtewagen

Responsable d'édition : J. Vandenhoven

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, 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. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122916.pdf.
2. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM et al. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Can Med Assoc J* 2011;183:303-7.
3. Jones M, McEwan P, Morgan C et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005;91:472-7.
4. Wieloch M, Sjölander A, Frykman V et al. Anticoagulation control in Sweden: reports in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Europ Heart J* 2011;32:2282-9.
5. Adam SS, McDiffie JR, Ortel TL et al. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. A systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
6. Schjerning Olsen A-M, 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. *Circulation* 2012;126:1955-63.
7. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ* 2012;345:e5839.
8. <http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/chronisch-hartfalen.html>
9. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. www.nice.org.uk/guidance/CG208
10. Egiziano G, Pilote L, Behloul H et al. Improved outcomes in heart failure treated with high-dose ACE inhibitors and ARBs: a population based study. *Arch Intern Med* 2012;172:1263-65.
11. McBrien K, Rabi DM, Campbell N et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296-1303.
12. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD006742. DOI: 10.1002/14651858.CD006742.pub2.
13. Hved-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
14. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152725>
15. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. L'agence européenne des médicaments réévalue la balance bénéfices-risques de la dompéridone. Bon à savoir. <http://www.cbip.be/nieuws/artikel.cfm?welk=574>
16. http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_domperidone_2013_03.jsp
17. Dépistage des cancers de la prostate par PSA. Trop d'effets indésirables. *Rev Prescrire* 2012 ;32 :207-209.
18. Peres J. New PSA guidelines discourage overscreening. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:8-9.
19. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
20. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruuru M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *New Engl J Med* 2011;364:1708-17.
21. Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *New Engl J Med* 2011;365:107-18.

22. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer. *JAMA* 2008;299:289-9.
23. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*; 2011;343:d4169 doi:10.1136/bmj.d4169.
24. ACCORD study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818-28.
25. Preiss D, Ray KK. Intensive glucose lowering treatment in type 2 diabetes. (Editorial) *BMJ* 2011;343:d4243 doi: 10/1136/bmj.d4243.
26. van de Ven LI, Janse AH. Linagliptine de opkomst van DPP-4-remming - zet het diabetes op de rem? *Pharm Sel* 2012;28:29-31.
27. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes, inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-83.
28. Piccinni C, Motola D, Marchesini G et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes care* 2011;34:1369-71.
29. Azoulay L, Yin H, Fillion KB et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012;334:e3645.
30. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
31. Davis TM, Colagiuri S. United Kingdom Prospective Diabetes Study. The continuing legacy of the United Kingdom prospective diabetes study. *Med J Aust* 2004;180:104-5.
32. Sillars B, Davis WA, Hirsch IB et al. Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:757-65.
33. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 9: e1001204.
34. Rédaction Prescrire. Strontium ranélate: trop d'effets indésirables. *Rev Prescrire* 2011;31:910.
35. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/03/WC500124206.pdf.
36. Rédaction Prescrire. Toxine botulique de type A et incontinence urinaire d'origine neurologique. Parfois utile, à condition de maîtriser les risques. *Rev Prescrire* 2012 ;32 :657-60.
37. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
38. Chevalier P. Exacerbations de BPCO : azithromycine en prévention ? *Minerva* 2011;10:119-20.
39. Rédaction Prescrire. Olanzapine injectable: des effets indésirables graves neurologiques, cardiaques, respiratoires. *Rev Prescrire* 2012;32:273-4.
40. Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.
41. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977.
42. Kales HC, Kim HM, Zivin K et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:71-9.

43. Rédaction Prescrire. Rispéridone et agressivité liée à une démence Alzheimer. Un pis-aller, pas mieux que l'halopéridol. *Rev Prescrire* 2009;29:487.
44. Rédaction Prescrire. Vaccin zona. Peu efficace pour ceux qui en ont le plus besoin. *Rev Prescrire* 2012;32:178-1-178-4.
45. Rédaction Prescrire. Vaccin pneumococcique à 13 valences à partir de l'âge de 50 ans. Pas d'efficacité clinique prouvée. *Rev Prescrire* 2012;32:728-9.
46. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004.
47. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
48. Mattil Ea, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M et al. Fecal Transplantation, Through Colonoscopy, Is Effective Therapy for Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology* 2012;142:490.
49. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a review and pooled analysis. *Infection* 2012;40:643-8.
50. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Verlenging van het QT-interval en torsades de pointes door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:82-5.
51. Ray WA Murray KT, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-990.
52. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>
53. http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_tetrazepam.jsp
54. Golomb B, Evan MA, Dimsdale JE et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012. 172:1180-2.
55. Tarapués M, Cereza G, Figueras A. New statins also produce fatigue: spontaneous reporting as complementary system to increase safety knowledge. *JAMA Intern Med* 2013;173:247-8.
56. www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON149774
57. Eom C-S, Jeon CY, Lum J-W et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
58. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm290510.htm>
59. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Été, voyages et médicaments: mise à jour. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:37-42.
60. Rédaction Prescrire. Retards de cicatrisation causés par des médicaments. *Rev Prescrire* 2012;32:911-6.
61. Rédaction Prescrire. Sinusites aiguës: pas de corticoïde oral. *Rev Prescrire* 2012;32:849.
62. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Informations récentes janvier 2012. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:15-6.
63. Patterson SM, Hughes C, Kerse N et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5, Art. No: CD008165. DOI 10.1002/14651858.CD0081.pub2.
64. Avery AJ, Cantrill JA, Armstrong S et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2012;379:1310-9.
65. <http://www.gmc-uk.org/about/research/12996.asp>
66. Garrison SR, Dormuth CR, Morrow RL et al. Nocturnal leg cramps and prescription use that precedes them. *Arch Intern Med* 2012;172:120-6.
67. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review). *Neurology* 2010;74:691-6.
68. Boniol M, Autier P, Boyle P et al. Cutaneous melanoa attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757.