

380  
J U I N 2 0 1 5  
BIS

# Prescrire

L R A E V U E

La revue Prescrire • juin 2015 • Tome 35 • n° 380 BIS – Édition Découverte • p. 1-12



## Édition Découverte

Une sélection de textes  
pour faire des choix de qualité

Président de l'Association Mieux Prescrire,  
Directeur de la publication : Pierre Chirac

## ASSOCIATION MIEUX PRESCRIRE

« **Œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt premier des patients (...)** » (article 1 des statuts de l'Association Mieux Prescrire).

La revue *Prescrire* est un mensuel publié par l'Association Mieux Prescrire, organisme de formation (n° 11 751 711 075), association indépendante à but non lucratif (loi 1901)

### RÉDACTION

Les membres de la Rédaction signent chaque année une déclaration personnelle d'absence de conflit d'intérêts, en cohérence avec la Charte "Non merci..." ; ils sont libres de tout intérêt contraire aux objectifs de l'Association Mieux Prescrire (déclaration et charte sont en libre accès sur le site internet [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)). Publier des synthèses fiables, adaptées aux besoins, faciles à utiliser, nécessite des procédures d'élaboration complexes dont les membres de la Rédaction sont les initiateurs et les maîtres d'œuvre. Ils définissent les objectifs, coordonnent les travaux de documentation, d'écriture et d'expertise, organisent les contrôles de qualité internes et externes, et mettent au point la mise en forme finale des textes. Chaque projet est soumis, avant publication, à la critique de relecteurs.



Environ 250 personnes contribuent régulièrement aux numéros de *Prescrire* ainsi qu'à leur diffusion :

– environ 150 membres de l'équipe *Prescrire* ;

– environ 100 relecteurs, experts des sujets traités et praticiens de soins.

À chaque numéro, la liste intégrale des personnes ayant participé à ce numéro est fournie au lecteur.

### Copyright la revue *Prescrire*

(ISSN 0247-7750)

Dépôt légal à parution

Commission paritaire CPPAP n° 0317 G 81662

### Siège :

83, boulevard Voltaire – 75011 Paris – France

Tél. : (33)(0)1 49 23 72 80

Fax : (33)(0)1 47 00 33 20

Courriel : [contact@prescrire.org](mailto:contact@prescrire.org)

Site : [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)

### Adresse postale :

*Prescrire* – 83 bd Voltaire

75558 Paris – Cedex 11 – France



*Prescrire* participe activement à l'ISDB, réseau international de revues de formation en thérapeutique indépendantes des firmes.

Site internet : [isdbweb.org](http://isdbweb.org)

Imprimerie Aubin – 86240 Ligugé – FRANCE.

L'objectif de *Prescrire* est clair, et très concret : il s'agit d'apporter régulièrement des matériaux solides pour votre construction de **soins de qualité**.

Dans cette **Édition Découverte**, vous trouverez le texte "Prévenir les crises de migraine". Il fait partie de la rubrique **Premiers Choix Prescrire**. Il est typique de ce que *Prescrire* peut vous fournir au quotidien.

La rubrique **Premiers Choix Prescrire** présente, en peu de mots, les éléments de choix essentiels pour faire face à diverses situations cliniques fréquentes. Les textes de cette rubrique proposent une **aide directe** pour identifier la situation, comparer les **balances bénéfiques-risques** des différents soins, écarter les options plus dangereuses qu'utiles, et retenir les premiers choix adaptés. En complément, les renvois et références cités dans ces **synthèses** permettent d'accéder à des données plus détaillées en matière d'**évaluation**, d'**effets indésirables** et d'**interactions médicamenteuses**.

Contribuer à des **soins de qualité**, en toute indépendance, dans l'**intérêt premier des patients**, c'est le but de l'Association Mieux Prescrire, l'organisme à but non lucratif qui édite toutes les Productions *Prescrire*. Le financement de cette association est strictement indépendant des firmes pharmaceutiques et des pouvoirs publics : **zéro publicité, zéro subvention**. Les membres de la Rédaction de *Prescrire* sont pour la plupart des professionnels de santé en exercice (médecins, pharmaciens, infirmiers, etc.). Ils se sont longuement formés à la **synthèse méthodique des données de l'évaluation clinique**. Ils travaillent en permanence avec le centre de documentation *Prescrire*. Et ils consultent, avant publication des textes, de nombreux experts du sujet et praticiens de soins.

L'**Édition Découverte** que vous avez sous les yeux est un aperçu des services rendus par l'abonnement à *Prescrire* (le mensuel papier + les services en ligne). Grâce à elle, vous pouvez apprécier par vous-même l'intérêt des textes de *Prescrire* pour une **pratique précise et sûre**.

Chaque mois, pratiquez une veille active du marché du médicament avec le **Rayon des Nouveautés** ; dans **Vigilance** informez-vous sur les effets indésirables des moyens thérapeutiques ; et au fil de la rubrique **Stratégies**, trouvez les options utiles aux patients.

## SOMMAIRE

### RAYON DES NOUVEAUTÉS

#### LE MOT DE GASPARD

Psycho-antalgiques ..... p. 1

#### EN AMBULATOIRE

Imatinib (Glivec<sup>®</sup>) et leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants  
Augmentation de la survie, en cas de chromosome Philadelphie ..... p. 2

Néfopam (Acupan<sup>®</sup> ou autre) Avec du recul : risques et efficacité  
moins évalués que pour d'autres antalgiques ..... p. 4

#### R.T.U.

Baclofène (Baclofène Zentiva<sup>®</sup>, Lioresal<sup>®</sup>) et aide au sevrage alcoolique  
Un encadrement utile pour faire progresser l'évaluation ..... p. 5

#### ACTUALITÉS À LA LOUPE

Conditionnement : Diffu K<sup>°</sup> : un étiquetage ambigu sur la dose ..... p. 7

### VIGILANCE

Fluindione ..... p. 8

Radiothérapie des cancers du sein :  
accidents coronariens plus fréquents (suite) ..... p. 9

Radiothérapie des cancers du sein ..... p. 9

### *Stratégies - Premiers choix Prescrire*

Prévenir les crises de migraine. L'essentiel sur les soins de premier choix ..... p. 10

## COTATION PRESCRIRE

### Nouvelles substances - Nouvelles indications

Notre appréciation globale (symbolisée par une expression du bonhomme Prescrire, alias Gaspard Bonhomme) porte sur le progrès thérapeutique, tangible pour le malade, apporté par chaque nouvelle spécialité dans une indication précise : valeur absolue du médicament jugée sur sa balance bénéfices-risques, mais aussi valeur relative par rapport aux autres thérapeutiques disponibles.



**BRAVO** : appréciation d'exception attribuée à un progrès thérapeutique majeur, d'efficacité et d'intérêt évidents dans un domaine où nous étions totalement démunis.



**INTÉRESSANT** : apporte un progrès thérapeutique important mais avec certaines limites.



**APPORTE QUELQUE CHOSE** : l'apport est présent mais limité ; il est à prendre en compte sans toutefois devoir bouleverser le domaine de la thérapeutique considéré.



**ÉVENTUELLEMENT UTILE** : intérêt thérapeutique supplémentaire minime. Il y a peu d'arguments devant conduire à changer d'habitude de prescription en dehors de cas particuliers.



**N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU** : il peut s'agir d'une nouvelle substance mais dans une classe déjà abondamment fournie et qui n'a pas d'intérêt clinique supplémentaire démontré ; ou bien, plus souvent, c'est une simple copie.



**LA RÉDACTION NE PEUT SE PRONONCER** : nous réservons notre jugement dans l'attente d'une évaluation plus approfondie du médicament.



**PAS D'ACCORD** : médicament qui ne présente aucun avantage évident mais qui a des inconvénients possibles ou certains.

### Information fournie par les firmes

Nous cotons sur 4 niveaux l'information reçue des firmes que nous avons interrogées.



Information approfondie, détaillée et adaptée, des données non publiées au conditionnement.



Information restreinte aux éléments administratifs et à des données publiées.



Information minimale, limitée ou presque à des éléments administratifs.



Rétention d'information.

## LE MOT DE GASPARD

### Psycho-antalgiques

À lire certains essais, l'évaluation de la douleur paraît simple. Une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 mm, voire une échelle numérique graduée de 0 à 10, qui permet au patient de pointer l'intensité de sa douleur. Un résultat chiffré, moyen, se prêtant à l'analyse statistique. Le tour est joué. La substance est antalgique ou elle ne l'est pas.

Pour autant, comprend-on vraiment le résultat observé ? Pourquoi ces grandes différences d'un patient à l'autre ? Pourquoi un médicament peu efficace selon les essais cliniques est-il si apprécié par certains patients ?

Ainsi, les essais cliniques du *néfopam* (Acupan<sup>o</sup> ou autre) et leurs méta-analyses ont montré que son effet antalgique était au mieux modéré.

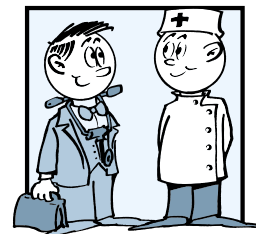
Et pourtant on observe en France une utilisation importante de *néfopam* (plus de 2,5 millions de boîtes remboursées en 2013, selon Medic'am), à la satisfaction manifeste de certains patients.

Des cas d'usage abusif sont même notifiés.

Ses propriétés pharmacologiques laissent prévoir des effets psychotropes. Difficile de déterminer sur quelle dimension sensible : anesthésie ? surpassement ? indifférence ? euphorie ? Le vécu d'une douleur est plus complexe que sa seule intensité.

Et d'ailleurs, les psychotropes utilisés comme antalgiques sont nombreux et divers : des opioïdes forts ou faibles, des antidépresseurs, des antiépileptiques, les extraits de cannabis.

Dans le cadre de l'évaluation des médicaments comme en pratique de soins, le maniement des antalgiques n'est ni simple, ni univoque.



## imatinib (GLIVEC<sup>®</sup>) et leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants

### Augmentation de survie, en cas de chromosome Philadelphie

#### **imatinib** comprimés **GLIVEC<sup>®</sup>**

- **100 mg** d'imatinib par comprimé (60 comprimés)
- **400 mg** d'imatinib par comprimé (30 comprimés)

Novartis Pharma

#### **inhibiteur de tyrosine kinases**

**Nouvelle indication :** « (...) enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (...) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie ». [AMM européenne centralisée]

**Posologie :** « (...) dose journalière recommandée (...) de 340 mg/m<sup>2</sup> (sans dépasser une dose totale de 600 mg) ».

#### Ville - Hôpital

Liste I. Prescription initiale hospitalière semestrielle et renouvellement restreints aux spécialistes en cancérologie, hématologie, oncologie, hépato/gastro-entérologie ou en médecine interne.

Non remboursé Séc. soc. dans la nouvelle indication au 25 juillet 2014 (remb. à 100 % par ailleurs)

Agréé collect. par ailleurs

60 comprimés à 100 mg .. 1 175,41 €  
30 comprimés à 400 mg .. 2 309,69 €

**Prescrire assure pour vous une veille critique du marché du médicament en soins ambulatoires comme à l'hôpital**

#### Résumé

● Environ 5 % des leucémies aiguës lymphoblastiques s'accompagnent du chromosome anormal dit Philadelphie, un des facteurs de mauvais pronostic.

● La chimiothérapie de première ligne se déroule en plusieurs phases et dure au total 2 ans à 3 ans. En cas de chromosome Philadelphie, la chimiothérapie est souvent complétée par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

● L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinases était déjà autorisé, entre autres en association avec la chimiothérapie de première ligne chez les adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome Philadelphie. Il est devenu autorisé aussi chez les enfants.

● Dans cette situation clinique chez les enfants, on dispose principalement de deux essais non comparatifs qui ont montré une augmentation importante de la durée de survie avec l'imatinib : environ +40 % à +50 % d'enfants survivants à 5 ans par rapport à la survie chez des témoins historiques ayant été traités en moyenne 10 ans plus tôt par une chimiothérapie sans imatinib. Dans ces essais, l'imatinib a été débuté pendant la phase d'induction ou juste après celle-ci.

● La place de l'imatinib par rapport à la greffe n'est pas établie, et la posologie optimale non plus.

● L'imatinib est à l'origine d'effets indésirables parfois graves qui s'ajoutent à ceux de la chimiothérapie utilisée. Les effets à long terme de l'imatinib chez les enfants sont encore peu connus.

● Les comprimés d'imatinib peuvent être dispersés dans de l'eau ou du jus de pomme, mais l'absence de forme pédiatrique rend difficile d'adapter précisément la posologie chez de jeunes enfants.

● En pratique, l'imatinib est à proposer aux enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome Philadelphie. La poursuite de la recherche clinique dans cette situation rare motive l'inclusion des patients dans un registre.

#### INTÉRESSANT



Chez les enfants atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome Philadelphie, selon des données issues de comparaisons historiques, de faible niveau de preuves, l'ajout d'imatinib à la chimiothérapie paraît augmenter de manière importante la survie globale à 5 ans. On ignore si l'imatinib permet d'éviter la réalisation d'une greffe. L'imatinib est à l'origine d'effets indésirables graves, dont il faut tenir compte. Ceux à long terme sont encore peu connus. En pratique, l'évaluation est à poursuivre mais le recours à l'imatinib constitue un progrès à proposer. L'absence de forme pédiatrique nuit à la qualité des soins.

Rev Prescrire 2014 ; 34 (371) : 650-651.



La firme Novartis Pharma, que nous avons interrogée, n'a pas été en mesure de nous fournir de documentation.

[www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) **CONTENUS ABONNÉS**

#### Texte complet

4 pages, 13 références

sur [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org), dans la Bibliothèque électronique Prescrire actualisée plusieurs fois par an, et sur demande à Prescrire.



## COMPARER POUR DÉCIDER

### Les traitements de première ligne de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants

Les leucémies sont les cancers les plus fréquents chez les enfants. Environ 80 % des leucémies des enfants sont des leucémies aiguës lymphoblastiques, caractérisées par la prolifération de cellules lymphoïdes immatures, alias lymphoblastes (1,2). En France, leur fréquence annuelle a été estimée à environ 35 cas pour un million d'enfants âgés de moins de 15 ans, avec un pic de survenue entre 2 ans et 5 ans. En l'absence de traitement, la leucémie aiguë lymphoblastique est rapidement mortelle.

Grâce aux progrès réalisés dans les protocoles de traitement, chez les enfants traités, le taux de survie globale à 5 ans est de plus de 85 % (2,3). Toutefois, dans certains sous-groupes d'enfants, le pronostic est plus sombre, notamment les 5 % environ dont la leucémie fait apparaître des cellules malignes porteuses du chromosome anormal dit Philadelphie (2à4).

**Le traitement de référence et ses limites.** La chimiothérapie de première ligne d'une leucémie aiguë lymphoblastique se déroule en 3 phases sur au total 2 ans à 3 ans : induction, consolidation, entretien (2à4). La première phase, ou traitement d'induction, associe *vincristine*, corticoïde, *asparaginase*, voire une anthracycline telle la *daunorubicine* en cas de mauvais pronostic. Une rémission complète se produit chez 90 % à 95 % des enfants quel que soit leur niveau de risque.

La deuxième phase, ou traitement de consolidation-intensification, débute une fois la rémission obtenue. De nombreux protocoles sont utilisés, sans donnée comparative de fort niveau de preuves permettant de les départager quant à leur balance bénéfiques-risques. Le nombre et la nature des cytotoxiques utilisés diffèrent notamment en fonction du pronostic. Il s'agit en général de cytotoxiques différents de ceux de la phase d'induction. Après 3 mois à 4 mois de rémission, un nouveau traitement d'induction est entrepris en cas de mauvais pronostic, avec éventuellement transplantation de cellules souches hématopoïétiques (2).

La troisième phase, ou traitement d'entretien, vise à éviter les rechutes. La durée optimale semble comprise entre 18 mois et 30 mois. Il repose sur l'administration de *mercaptopurine* associée avec le *méthotrexate* (2,4).

Chez les enfants avec chromosome Philadelphie, la chimiothérapie seule ne permet d'obtenir la guérison que dans environ un tiers des cas (a)(3). Quand elle est possible, une allogreffe de

cellules souches hématopoïétiques, provenant le plus souvent d'un membre de la famille du patient, HLA-compatible, réalisée lors de la première rémission complète, permet de faire passer cette proportion à environ deux tiers. Il s'agit d'un traitement lourd, parfois mortel en raison de l'immunosuppression provoquée et de la maladie du greffon contre l'hôte. De plus, la toxicité de la chimiothérapie à hautes doses utilisée pour le "conditionnement" avant la greffe s'ajoute à la toxicité des traitements antérieurs (2,3).

**En France, l'avis de la HAS.** En mai 2014, la Commission de la transparence, intégrée à la Haute autorité de santé (HAS), a conclu que l'*imatinib* « apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR 1) » chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome Philadelphie (5). Cet avis paraît optimiste étant donné la faiblesse du niveau de preuves de l'évaluation clinique et l'absence de forme pédiatrique. Il est justifié de proposer l'*imatinib* pour le traitement de ces enfants, sur la base de comparaisons historiques montrant des résultats notables de survie globale, mais son évaluation est à poursuivre.



**Dépense médicamenteuse.** Pour un enfant dont la surface corporelle est de 0,65 m<sup>2</sup> (soit âgé de 4 ans à 5 ans), la dépense médicamenteuse pour un mois de traitement par *imatinib* à la posologie de 340 mg/m<sup>2</sup> par jour est d'environ 1 300 €.

©Prescrire

.....  
a- Le chromosome Philadelphie résulte d'une translocation entre le chromosome 22 et le chromosome 9, créant un gène pathologique qui code pour une protéine dotée d'une activité tyrosine kinase anormale, qui stimule la prolifération cellulaire. Ce phénomène est observé dans certaines leucémies (réf. 2,3).

- .....  
1- Prescrire Rédaction "Leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants, en bref" Idées-Forces Prescrire mises à jour juin 2012 : 2 pages.  
2- Prescrire Rédaction "Leucémies aiguës lymphoblastiques chez les enfants. Grâce à la chimiothérapie, une rémission prolongée 8 fois sur 10" Rev Prescrire 2008 ; 28 (297) : 521-525.  
3- EMA - CHMP "Assessment Report for Glivec. EMEA/H/C/000406/II/0080" 30 mai 2013 : 67 pages.  
4- "Leukaemias, acute" In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 18 février 2014 : 10 pages.  
5- HAS - Commission de la transparence "Avis de la Commission - Glivec" 28 mai 2014 : 15 pages.

DCI	France	Belgique	Suisse
<i>asparaginase</i>	KIDROLASE <sup>®</sup>	PARONAL <sup>®</sup>	—
<i>daunorubicine</i>	CERUBIDINE <sup>®</sup> ou autre (a)	CERUBIDINE <sup>®</sup>	—
<i>imatinib</i>	GLIVEC <sup>®</sup>	GLIVEC <sup>®</sup>	GLIVEC <sup>®</sup>
<i>mercaptopurine</i>	PURINETHOL <sup>®</sup> , XALUPRINE <sup>®</sup>	PURINETHOL <sup>®</sup> , XALUPRINE <sup>®</sup> (autorisé)	PURINETHOL <sup>®</sup>
<i>méthotrexate</i>	METHOTREXATE BELLON <sup>®</sup> ou autre	LEDERTREXATE <sup>®</sup> ou autre	METHOTREXATE PFIZER <sup>®</sup> ou autre
<i>vincristine</i>	ONCOVIN <sup>®</sup> ou autre	VINCRISIN <sup>®</sup>	ONCOVIN LIQUIDE <sup>®</sup> ou autre

a- Existe aussi sous forme liposomale (Daunoxome<sup>®</sup>) pour le traitement du sarcome de Kaposi.

Rev Prescrire • Septembre 2014

Rappel du traitement de référence (avec ses limites) pour mieux situer la nouveauté

# néfopam (Acupan<sup>o</sup> ou autre)

## Avec du recul : risques et efficacité moins évalués que pour d'autres antalgiques

### Résumé

- Le *néfopam* est un antalgique autorisé en France depuis 1980 par voie injectable et orale. Mi-2014, seule la solution injectable est commercialisée en France, mais elle est souvent prise par voie orale. L'ampleur de sa consommation incite à examiner les données de son évaluation clinique.
- Le *néfopam* ne ressemble pas aux autres antalgiques, ni par sa structure chimique, ni par son mode d'action. Il exerce notamment des effets atropiniques et dopaminergiques.
- L'évaluation du *néfopam* repose sur quelques essais versus placebo, seul ou en ajout à un opioïde, ainsi que des essais versus anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (dont l'*aspirine*). Selon les situations cliniques, l'effet antalgique, mesuré sur une échelle visuelle analogique, a été d'une dizaine de millimètres sur 100 mm, mais avec un niveau de preuves faible, car la qualité méthodologique des essais est incertaine.
- Dans les douleurs chroniques, le *néfopam* par voie orale n'a été évalué que par des essais comparatifs de petite taille, anciens et de qualité méthodologique incertaine. Selon ces essais, l'effet antalgique du *néfopam* ne semble pas supérieur à celui d'AINS, tels que le *flurbiprofène*, le *diclofénac* ou l'*aspirine*.
- Les principaux effets indésirables du *néfopam* sont des effets atropiniques, des sensations vertigineuses. Des réactions d'hypersensibilité, dont des chocs anaphylactiques, et des troubles neuropsychiques graves ont été observés.
- Le *néfopam* expose à des dépendances, même chez des patients sans antécédent, en raison de ses effets psychostimulants.

● Le *néfopam* est métabolisé par le foie. Il est prévisible que les inducteurs enzymatiques diminuent ses effets. L'insuffisance rénale expose à son accumulation.

● En pratique, en 2014, une trentaine d'années après son autorisation en France, l'efficacité antalgique du *néfopam* est probable, peu intense, avec beaucoup d'incertitudes. Ses effets indésirables sont parfois graves, avec un potentiel addictif. Au total, sa balance bénéfices-risques est mal cernée et n'apparaît pas plus favorable que celle d'antalgiques mieux éprouvés. Son utilisation devrait être exceptionnelle, chez des patients informés de la nature expérimentale de cette utilisation.

### Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé : sur le suivi prospectif et continu des sommaires des principales revues internationales, des Current Contents-Clinical Medicine et des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire ; sur la consultation systématique d'un ouvrage de base en pharmacologie clinique (Martindale The complete drug reference) ; sur la consultation systématique des sites internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne, pour la dernière fois le 3 juillet 2014.

Nous avons interrogé les bases de données Embase (1980-semaine 22 de 2014), Medline (1950-3<sup>e</sup> semaine de mai 2014), The Cochrane Library (CDSR : 2014, issue 6 ; Central : 2014, issue 5 ; DARE, HTA, Nhsseed : 2014, issue 2), et nous avons consulté les sites internet des organismes suivants : Cadth, CVZ, Inami, Iqwig, KCE, NICE, Scottish consortium, SIGN ; ainsi que ceux des registres d'essais cliniques : ClinicalTrials.gov, Répertoire ANSM, Ictrp, Ifpma Clinical trials, Registre INCa, pour la dernière fois le 2 juin 2014.



La firme Biocodex, que nous avons interrogée, n'a pas été en mesure de nous communiquer une documentation pertinente.



La firme Mylan, que nous avons interrogée, nous a communiqué des documents administratifs, un conditionnement et des documents non publiés.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire : notamment, vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

Rev Prescrire • Septembre 2014

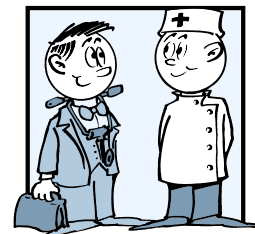
### N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU



Que ce soit par voie orale ou injectable, dans les douleurs aiguës ou chroniques, l'effet antalgique du *néfopam* est mal établi et probablement au mieux modeste. Par contre, ses risques sont bien connus : effets atropiniques, réactions d'hypersensibilité, troubles neuropsychiques et risques de dépendance. Mi-2014, la balance bénéfices-risques du *néfopam* est incertaine. Son utilisation devrait être exceptionnelle, chez des patients informés de la nature expérimentale de cette utilisation.

Rev Prescrire 2014 ; 34 (371) : 646-649.

Souvent l'équipe Prescrire réévalue l'intérêt thérapeutique de telle ou telle substance, en fonction notamment des données accumulées par la pharmacovigilance



## baclofène (BACLOFÈNE ZENTIVA°, LIORESAL°) et aide au sevrage alcoolique

### Un encadrement utile pour faire progresser l'évaluation

● **Fin 2014, deux essais comparatifs randomisés baclofène versus placebo sont en cours chez des patients alcoolodépendants ou ayant une consommation à haut risque, en France. L'utilisation du baclofène est temporairement encadrée, dans l'attente des résultats des essais, pour informer des effets indésirables du baclofène et organiser le suivi.**



NE PEUT SE PRONONCER

Pour aider les patients alcoolodépendants, un soutien psychologique et social est primordial (1,2). Quelques médicaments ont une efficacité modérée.

Le *baclofène*, un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), est utilisé depuis quelques années chez des patients alcoolodépendants hors autorisation de mise sur le marché (AMM), sur la base de données montrant une diminution de l'envie impérieuse ou obsessionnelle de boire de l'alcool, à doses plus élevées que dans le traitement de la spasticité musculaire (1).

Depuis début 2014, en France, cette utilisation hors AMM du *baclofène* est encadrée par une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), sans dépasser 300 mg par jour.

#### Deux essais comparatifs randomisés en cours

Depuis notre dernière analyse du dossier d'évaluation clinique du *baclofène* chez les patients alcoolodépendants mi-2013, l'évaluation clinique n'a guère progressé (1,3). Son efficacité, à doses croissantes élevées, apparaît vraisemblable chez des patients en échec thérapeutique, mais les données étaient de faible niveau de preuves (1).

Fin 2014, deux essais comparatifs randomisés versus placebo sont en cours, en France. D'une part, l'essai dit Bacloville évalue l'effet d'un an de *baclofène* (jusqu'à 300 mg par jour) sur la consom-

mation d'alcool chez 320 patients suivis en ambulatoire, alcoolodépendants ou ayant une consommation à haut risque. D'autre part, l'essai dit Alpadir évalue l'effet du *baclofène* (dose cible de 180 mg par jour) dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage en milieu hospitalier chez 316 patients (3).

#### Confirmation d'effets indésirables préoccupants

Mi-2014, les données issues du suivi français de pharmacovigilance du *baclofène* dans le traitement de l'alcoolodépendance pour l'année 2012 sont devenues disponibles. Les auteurs de ce rapport évoquent une sous-notification des effets indésirables (3).

En 2012, 405 effets indésirables ont été rapportés au *baclofène* chez 263 personnes (3). Un tiers environ des effets indésirables ont été graves.

Certains effets indésirables sont déjà connus, tels que les effets sédatifs (44 cas) constatés avec des doses très variables et dès 20 mg par jour de *baclofène*, l'abaissement du seuil épileptogène (12 cas), les troubles mnésiques (7 cas) et les confusions (18 cas) (3).



#### Surtout des effets neuro-psychiques graves.

Les autres effets indésirables ont été le plus souvent des troubles neurologiques (34 %) dont des paresthésies, des acouphènes, des sensations vertigineuses parfois à l'origine de chutes ; des troubles psychiques (21 %) dont des syndromes dépressifs (avec 13 passages à l'acte et 5 morts par suicide), des décompensations maniaques (14 cas) et des abus et dépendances (8 cas) (3).

Des troubles gastro-intestinaux (10 %) ont été aussi notifiés, dont des sécheresses buccales (16 cas) (3). Un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme a été observé dans 2 cas de surdose, qui ont motivé une surveillance cardiaque.



#### Dépendances, syndromes de sevrage.

Parmi les nouveaux signaux d'effets indésirables apparaît le risque de syndrome de sevrage à l'arrêt brusque du *baclofène* : 10 cas, dont 7 cas sous forme d'état confusionnel et d'hallucinations se rapprochant des signes cliniques du delirium tremens (1,4). Les sevrages sont survenus le plus souvent au décours d'une hospitalisation ou lors d'apparition d'idées suicidaires ayant motivé l'arrêt du traitement (3).

Des interactions avec l'alcool ont été signalées, dans un contexte d'alcoolisation massive ou de ré-alcoolisation, avec des confusions, des crises convulsives, des comas (3).



#### Grossesse : tératogène chez des animaux.

Selon le résumé des caractéristiques (RCP) de Lioresal°, un effet tératogène du *baclofène* par voie orale a été mis en évidence chez des animaux (5). Mieux vaut éviter le *baclofène* pendant la grossesse et proposer une contraception efficace aux femmes si nécessaire.

#### La recommandation temporaire d'utilisation, en pratique

La prescription du *baclofène* est encadrée en France par la RTU avec suivi d'un protocole détaillé (lire l'encadré page 888 et la fiche technique page 887). Dans le cadre de la RTU, la prescription du *baclofène* est limitée à 1 mois de traitement. Cela diffère du cadre de l'AMM, où le *baclofène* étant sur liste I, des durées de prescription supérieures à 1 mois sont autorisées à condition d'une mention expresse du prescripteur. La RTU prévoit que le médecin a l'obligation de remettre une note d'information au patient et une attestation mensuelle de traitement, en lui expliquant la nature expérimentale de la prescription et l'exploitation ►►

► des données dans ce cadre, le patient restant libre de participer ou non à l'évaluation, tout en poursuivant le traitement (a).

Pendant la phase d'adaptation posologique, le patient consulte le médecin au moins tous les 15 jours, éventuellement par téléphone. Une fois la dose stabilisée, le patient est revu au moins une fois par mois, pour recevoir une nouvelle prescription et une nouvelle attestation de traitement. Selon différents seuils de doses fixés par le protocole de la RTU, le médecin prescripteur doit prendre un avis auprès de confrères expérimentés ou spécialisés.

Les effets indésirables sont à signaler systématiquement par le médecin mais le patient est encouragé aussi à déclarer lui-même les effets indésirables, avec l'appui d'une association de patients le cas échéant.

### Plutôt choisir Baclofène Zentiva° que Lioresal°

En France, les comprimés de baclofène sont dosés à 10 mg, ce qui est adapté pour l'utilisation dans la spasticité, ainsi que pour une augmentation progressive des doses dans l'alcoolodépendance. Mais pour une dose de 120 mg par jour, le nombre de comprimés est important : 4 comprimés 3 fois par jour. Par rapport au conditionnement de Lioresal°, celui de Baclofène Zentiva° est de meilleure qualité et plus pratique : mention de la dénomination commune internationale (DCI) baclofène bien visible, et plaquettes unitaires lisibles et prédécoupées.

Les firmes ne disposant pas d'AMM dans cette indication, les notices contenues dans les boîtes des deux spécialités contenant du baclofène ne renferment que des informations relatives à l'AMM dans la spasticité. Pour l'utilisation en alcoologie, une note d'information destinée aux patients est à récupérer dans l'annexe IV du protocole de la RTU sur le site de l'Agence française du médicament (ANSM) (b). Mais cette note ne reprend pas toutes les informations de la notice de l'AMM, notamment en termes d'effets indésirables (5).

L'information complète se retrouve dispersée entre la notice de l'AMM et la note d'information RTU.

### En pratique : balance bénéfico-risques incertaine

Fin 2014, dans l'attente des résultats des essais comparatifs randomisés en cours, le bénéfice clinique du baclofène est toujours aussi incertain, alors que les effets indésirables préoccupants sont confirmés. La prescription dans le cadre du protocole de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) vise à collecter des données manquantes sur les doses de baclofène utilisées et favoriser le recueil et la notification des effets indésirables. Les patients qui souhaitent être traités par le baclofène à doses élevées doivent être informés des incertitudes liées à l'évaluation et des nombreux effets indésirables auxquels ils s'exposent.

©Prescrire

a- Le prescripteur remplit une fiche d'initiation puis de suivi de traitement directement sur le portail du site internet [www.rtubaclofene.org](http://www.rtubaclofene.org).

b- Au 31 octobre 2014, à partir de la page d'accueil du site de l'ANSM ([ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)), un bouton « RTU » mène directement à la page dédiée aux RTU. Cliquer sur « liste des spécialités faisant actuellement l'objet d'une RTU » mène à une page contenant un tableau listant ces spécialités. On peut aussi saisir « RTU » via le moteur de recherche du site.

#### Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

La firme Novartis Pharma, que nous avons interrogée, n'a pas été en mesure de nous fournir de documentation.



La firme Sanofi Aventis, que nous avons interrogée, nous a fourni une documentation administrative minimale, ainsi que des éléments du conditionnement.

1- Prescrire Rédaction "Baclofène et patients en alcoolodépendance sévère. Début 2013, une balance bénéfices-risques à mieux cerner" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (355) : 353-357.

2- Prescrire Rédaction "nalméfène-Selincro°. Alcoolodépendance : pas de progrès avec le nalméfène" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (363) : 6-9.

3- Villier C et coll. "Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions. Suivi national de pharmacovigilance : année 2012" Comité technique de pharmacovigilance d'avril 2013 : 43 pages.

4- Prescrire Rédaction "Baclofène à haute dose : syndromes de sevrage en cas d'arrêt brusque" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (368) : 427.

5- ANSM "Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcoolodépendance. Protocole de suivi des patients" 1<sup>er</sup> février 2014 : 64 pages.

### baclofène comprimés

- 10 mg par comprimé sécable (boîte de 30 comprimés (Baclofène Zentiva°) ou de 50 comprimés (Lioresal°))

Novartis Pharma (Lioresal°)  
Sanofi-Aventis (Baclofène Zentiva°)

### analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)

**Indications selon la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) :** « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles. Réduction majeure de la consommation d'alcool (...) chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en échec des autres traitements disponibles ». [Recommandation temporaire d'utilisation en lien avec des AMM françaises par procédure nationale] (a).

**Posologie selon la RTU :** Commencer par 5 mg trois fois par jour pendant 2 à 3 jours, puis augmenter progressivement de 5 à 10 mg par jour tous les 2 à 3 jours jusqu'à apparition d'un effet.

« À partir de 120 mg/jour, le prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un Csapa [Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie]) ». Avis collégial requis pour toute posologie à partir de 180 mg par jour, ou à partir de 120 mg par jour pour les personnes âgées de plus de 65 ans. Dose maximale : 300 mg par jour. Réduction progressive des doses en cas d'arrêt du traitement.

a- Dans le cadre des AMM, le baclofène est autorisé comme traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques, d'affections médullaires, ou d'origine cérébrale.

#### Ville - Hôpital

Liste I. Selon le protocole de la RTU : prescription limitée à 1 mois de traitement, avec remise au patient d'une note d'information, d'une attestation mensuelle de traitement et tenue de fiches d'initiation et de suivi remplies en ligne sur le site [www.rtubaclofene.org](http://www.rtubaclofene.org).

Prise en charge dérogatoire dans les mêmes conditions que celles de l'AMM (a)

30 ou 50 comprimés à 10 mg ..... 3,35 € ou 6,80 €

a- Dans les conditions de l'AMM, les spécialités à base de baclofène sont remboursables à 30 % par la Sécurité sociale. Elles sont en outre agréées aux collectivités.

DCI	France	Belgique	Suisse
baclofène	LIORESAL° ou autre	LIORESAL° ou autre	LIORESAL°





### CONDITIONNEMENT

## Diffu K° : un étiquetage ambigu sur la dose

● **Des divergences d'expression du dosage sur le conditionnement de la spécialité Diffu K° (chlorure de potassium) exposent à un doublement du nombre d'unités de prise.**

En France, la spécialité Diffu K° (chlorure de potassium - UCB) est autorisée dans les hypokaliémies (1). Dans cette spécialité, le chlorure de potassium est microencapsulé en vue d'assurer une libération de la substance active pendant environ 10 heures et de limiter les risques d'ulcération digestive (1). Chaque gélule contient 600 mg de chlorure de potassium microencapsulé, ce qui équivaut à 313 mg ou 8 mEq (ou mmol) de potassium élément (1).

### Diverses expressions du dosage.

Dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Diffu K° et dans ses annexes (RCP, notice et étiquetage), le dosage est exprimé de deux manières : en chlorure de potassium microencapsulé (soit 600 mg) et, plus discrètement, en mEq de potassium élément (soit 8 mEq) (1). Un dosage est exprimé seulement en mg de potassium élément (soit 313 mg) sur la face principale de la boîte. Les dosages mentionnés dans le RCP et la notice, c'est-à-dire ceux en chlorure de potassium microencapsulé (600 mg) et en mEq de potassium élément (8 mEq) figurent seulement sur une tranche de la boîte, en très petits caractères, et sont de fait peu visibles.

Selon notre enquête, dans des bases de données de médicaments et dans des logiciels de prescription ou de dispensation, c'est le dosage exprimé en chlorure de potassium microencapsulé (soit 600 mg) qui apparaît et qui est mentionné sur les prescriptions (1,2).

**Risque de doubler la dose.** La divergence entre les 600 mg mentionné dans l'AMM ou les bases de données de médicaments, et les 313 mg mis en valeur sur la boîte de Diffu K°, est source de confusion comme l'a signalé un abonné au programme Éviter l'Évitable de Prescrire (2). Cela expose à la prise de deux gélules au lieu d'une pour atteindre une dose d'environ 600 mg, d'autant plus

que la notice s'avère peu informative pour la posologie avec mention d'un nombre de gélules allant de 2 à 12 par jour (1). La notice n'aide pas à comprendre la relation entre les mentions 313 mg et 600 mg, et donc à éviter les erreurs de doses.

### En pratique, prévenir les patients.

Selon la firme UCB interrogée le 3 mars 2014, la mention du dosage en mg de potassium élément (soit 313 mg) sur la face principale de la boîte de Diffu K° a été ajoutée en juin 2013, mais sans modifier le RCP ni la notice.

Le risque d'un doublement de la dose de potassium expose aux effets indésirables graves parfois mortels d'une hyper-

kaliémie et à des ulcérations digestives (3). L'absorption digestive du potassium oral est rapide (1,4).

Dans l'attente d'une expression plus claire du dosage sur tout le conditionnement du médicament, les soignants ont à signaler aux patients ces discordances et à s'assurer de la bonne compréhension de la posologie.

©Prescrire

### Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- ANSM "RCP + notice-Diffu K°" 19 juin 2012 : 9 pages.
- 2- Programme Éviter l'Évitable "Signalement n° ee140108413 - observation anonymisée" 17 mars 2014 : 2 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "Fiche B2. Hyperkaliémies médicamenteuses en bref" Rev Prescrire 2013 ; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 4- Bismuth C et coll. "Potassium". In : "Toxicologie clinique" Flammarion Médecine-Sciences 5<sup>e</sup> éd., Paris 2000 : 656-658.

Rev Prescrire • Juillet 2014

## Potassium Richard 3 pour cent° sirop en flacon : un conditionnement inacceptable

Les hypokaliémies exposent à des troubles du rythme cardiaque (dont des torsades de pointes), à des anomalies des fonctions musculaires (faiblesses musculaires, paralysies) et à des iléus. Les hyperkaliémies exposent aussi à des troubles du rythme cardiaque graves (dont arythmies ventriculaires, arrêts cardiaques) et à des anomalies des fonctions musculaires (1).

En France, diverses spécialités à base de potassium pour la voie orale sont commercialisées visant à corriger une hypokaliémie. L'absorption digestive du potassium est en général rapide (lire ci-contre).

Le conditionnement de la spécialité Potassium Richard 3 pour cent° sirop (M. Richard), une forme buvable de potassium en flacon multidoses, cumule les dangers en termes de conditionnement (2) :

- une présentation buvable multidoses sans dispositif doseur, incitant à utiliser une cuillère domestique ce qui est source d'imprécision des doses ;
- un flacon non muni d'un bouchon-sécurité renfermant un contenu attractif : sirop de couleur rouge, d'odeur et de saveur grenadine agréables ;
- des étiquetages de la boîte et du flacon et une notice peu informatifs sur la

composition, la concentration étant mentionnée en pourcentage, et en quantité de potassium exprimée sous forme de chlorure de potassium et de solution à 50 % de glycérophosphate de potassium en grammes pour 100 ml de sirop (2) ;

- une notice imprécise quant à la posologie, avec une expression en nombre de cuillères à soupe, sans mention d'une quantité pondérale de potassium par cuillère (cette information figurant seulement dans la monographie du Dictionnaire Vidal) (a)(2,3).

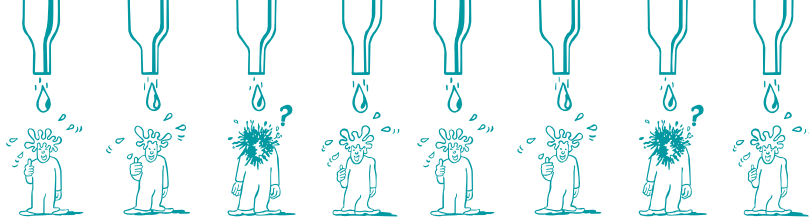
Cette spécialité expose à trop de dangers, notamment des ingestions massives accidentelles et des erreurs de doses : elle est à écarter tant que le conditionnement n'est pas corrigé.

©Prescrire

a- Pour rappel une dose de 15 ml de sirop Potassium Richard 3 pour cent° contient 440 mg de potassium, soit 11,25 mmol ou mEq de potassium élément (réf. 3).

### Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Fiche B2. Hyperkaliémies médicamenteuses en bref" + "Fiche B3. Hypokaliémies médicamenteuses en bref" Rev Prescrire 2013 ; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 2- M. Richard "Notice-Potassium Richard 3 pour cent sirop" mars 2001 : 2 pages.
- 3- "Potassium Richard 3 pour cent° sirop". In : "Dictionnaire Vidal" Vidal, Issy-les-Moulineaux 2014.



## Fluindione : atteintes cutanées et rénales graves d'origine immunoallergique

● Dans une enquête de pharmacovigilance française de 2010 à 2013, les effets indésirables graves non hémorragiques, en particulier les atteintes cutanées et rénales d'origine immunoallergique, ont été plus souvent rapportés avec la *fluindione* qu'avec les autres antivitamine K.

En France, début 2015, trois anticoagulants antivitamine K sont commercialisés : l'*acénocoumarol* (Sintrom<sup>®</sup>, Minisintrom<sup>®</sup>) et la *warfarine* (Coumadine<sup>®</sup>), qui sont des dérivés de la coumarine, et la *fluindione* (Préviscan<sup>®</sup>) qui est un dérivé de l'indanedione (1,2).

Une étude française a recensé les effets indésirables graves non hémorragiques liés aux antivitamine K dans la base nationale française de pharmacovigilance et à partir des données des firmes pharmaceutiques, entre le 1<sup>er</sup> octobre 2010 et le 31 décembre 2013. Il a été recensé 243 cas graves d'atteintes rénales, cutanées, hépatiques et de neutropénies (1). Les antivitamine K avaient été prescrits à des patients âgés de 73 ans en moyenne, principalement pour le traitement de fibrillations atriales (45 %) et d'embolies pulmonaires ou de thromboses veineuses profondes (32 %) (1).

La *fluindione* a été impliquée dans la plupart de ces effets indésirables graves (213 cas), surtout des atteintes cutanées (70 cas) et des atteintes rénales (77 cas). 24 de ces effets indésirables graves ont été rapportés avec la *warfarine*, surtout des atteintes cutanées (14 cas), dont des vascularites (9 cas). 6 effets indésirables graves ont été rapportés avec l'*acénocoumarol*, surtout des atteintes cutanées (5 cas) (1).

Ces notifications ont été analysées en fonction des données d'utilisation : 2,8 notifications pour 10 000 patients exposés à la *fluindione*, 1,9 pour 10 000 patients exposés à la *warfarine*, et 1,3 pour 10 000 patients exposés à l'*acénocoumarol*.

**Syndromes d'hypersensibilité multiorganique.** Plus de la moitié des atteintes cutanées dues à la *fluindione* (36 cas) étaient associées à d'autres troubles dans le cadre de syndromes

d'hypersensibilité multiorganique (Dress). Le délai médian de survenue a été de 28 jours après le début de la prise de *fluindione*. Une insuffisance rénale aiguë ou l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique étaient souvent associées (22 cas). Une amélioration a été observée à l'arrêt de la *fluindione* dans 29 cas. Une insuffisance rénale a persisté dans 7 cas. La réintroduction de la *fluindione* chez un patient a été suivie d'une réapparition des troubles (1).

**Atteintes cutanées graves.** Parmi les 34 autres cas d'atteintes cutanées graves rapportées à la *fluindione*, il y a eu 17 cas de vascularites, 9 cas de toxidermies sévères, 6 cas de pustuloses exanthématiques aiguës généralisées et 2 cas d'érythèmes pigmentés fixes. Les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées sont survenues dans un délai médian de 6 jours après le début de la prise de *fluindione*. Dans 2 cas il y a eu aggravation d'une insuffisance rénale chronique. Un patient est mort 7 jours après le début d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée. La réintroduction de la *fluindione* chez un patient a été suivie d'une réapparition d'une toxidermie sévère (1).

**Insuffisances rénales sévères.** 80 observations d'atteintes rénales graves ont été analysées dont 77 cas rapportés à la *fluindione* et 3 à la *warfarine* (1). Des facteurs de risque tels qu'insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle, diabète, artérite ou sepsis, étaient présents dans 87 % des cas.

La *fluindione* a été poursuivie après le diagnostic d'atteinte rénale dans 43 % des cas et pendant une durée médiane de 10 jours.

L'insuffisance rénale a persisté après l'arrêt de la *fluindione* dans 43 % des cas, et dans deux des 3 cas avec la *warfarine*. 2 patients sous *fluindione* sont morts. Une récurrence de l'atteinte rénale après la réintroduction de la *fluindione* a eu lieu dans 8 cas.

Dans 35 cas, une biopsie du rein a mis en évidence une néphropathie tubulo-interstitielle immunoallergique. Dans 16 cas des signes cliniques d'hypersensibilité ont été observés.

Parmi les 31 patients dont la fonction rénale était connue avant l'introduction de la *fluindione* et 6 semaines après son arrêt, une régression de l'atteinte rénale a été observée pour 9 d'entre eux (1).

**Atteintes hépatiques et neutropénies.** 37 cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés avec la *fluindione*. 64 % étaient de type cholestatique ou mixte. Deux patients ont eu une cholestase prolongée. La réintroduction de la *fluindione* chez un patient a été suivie d'une réapparition des symptômes. Dans 43 % des cas la prise de *fluindione* a été poursuivie après le diagnostic avec une durée médiane de 8 jours.

28 cas de neutropénie ont été rapportés avec la *fluindione*. Un patient est mort d'un sepsis (1). La réintroduction de la *fluindione* chez un patient a été suivie d'une réapparition des symptômes. Dans 32 % des cas la prise de *fluindione* a été poursuivie après le diagnostic avec une durée médiane de 6 jours.

**En pratique : ne pas commencer de traitement par fluindione.** Les effets indésirables graves immunoallergiques, surtout cutanés et rénaux, sont avérés avec la *fluindione*. Ils exposent à des séquelles, même après l'arrêt de la *fluindione*.

La *warfarine* est l'antivitamine K le mieux évalué et son profil d'effets indésirables est plus favorable que celui de la *fluindione*, ce qui en fait l'anticoagulant oral de premier choix (3). Ces données ne justifient pas forcément l'arrêt d'un traitement ancien par *fluindione* quand l'effet anticoagulant est équilibré. Mais il est prudent de ne pas instaurer de nouveaux traitements avec la *fluindione*.

©Prescrire

### Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- ANSM "Enquête de pharmacovigilance concernant l'évaluation de l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine - Réunion du comité technique de pharmacovigilance du 20 mai 2014" 30 juin 2014 : 26 pages.

2- Prescrire Rédaction "2-5-3. Patients sous antivitamine K" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (374 suppl. interactions médicamenteuses).

3- Prescrire Rédaction "Mieux utiliser les antivitamine K" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (353) : 195-202.



## Radiothérapie des cancers du sein : accidents coronariens plus fréquents (suite)

● Une étude scandinave a quantifié l'augmentation durable et dose-dépendante du risque d'accidents coronariens après radiothérapie de cancers du sein.

La radiothérapie externe fait souvent partie du traitement des femmes atteintes de cancer du sein. Elle expose à des effets indésirables cardiaques, notamment à des péricardites, des valvulopathies, des atteintes coronariennes et des insuffisances cardiaques (1). Mais le risque d'effets indésirables cardiaques est plus faible qu'avec une chimiothérapie comportant une anthracycline, car ces médicaments exposent à des insuffisances cardiaques dose-dépendantes (2). Dans d'autres situations cliniques, notamment une maladie de Hodgkin ou un lymphome médiastinal, des accidents coronariens à type d'infarctus du myocarde ont aussi été rapportés, souvent plus de 10 ans après l'exposition (2).

Une étude cas/témoins centrée sur les accidents coronariens a été menée en Suède et au Danemark avec 2 168 femmes ayant reçu une radiothérapie externe pour un cancer du sein (3). En voici les principaux résultats publiés en 2013.

Dès les premières années après l'exposition, et durant 20 ans au moins. Parmi 2 168 patientes ayant reçu une radiothérapie pour un cancer du sein entre 1958 et 2001, 963 patientes ont été victimes d'un "accident coronarien majeur", regroupant infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, ou mort de cardiopathie ischémique. Les caractéristiques d'exposition de ces 963 femmes ont été comparées à celles de 1 205 patientes témoins, sélectionnées au hasard parmi les autres patientes ayant reçu une radiothérapie, sans récurrence du cancer, ni antécédent d'accident coronaire. Les témoins ont été appariés aux cas sur certaines caractéristiques : pays de résidence, âge au moment du diagnostic de cancer du sein, année du diagnostic (3).

La dose d'irradiation du cœur a été estimée par calcul.

Le risque d'accident coronarien a paru augmenté surtout dans les 9 ans suivant la radiothérapie.

**Une augmentation corrélée à la dose d'irradiation.** Après prise en compte de divers facteurs confondants, la dose d'irradiation estimée du cœur (en gray) a paru corrélée à des accidents coronariens majeurs : augmentation moyenne de 7,4 % par gray (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 2,9 % à 14,5 %) (a). Pendant les 10 premières années après la radiothérapie, l'augmentation du risque d'accidents coronariens a été estimée à environ 15 % par gray (3).

**Risque accru en cas d'irradiation pour cancer du sein gauche.** En moyenne la dose d'irradiation du cœur a été estimée à 6,6 grays en cas de cancer du sein gauche, versus 2,9 grays en cas de cancer du sein droit (3).

Les femmes irradiées pour un cancer du sein gauche ont eu un taux plus élevé d'accidents coronariens majeurs que les femmes irradiées pour un cancer du sein droit ( $p = 0,002$ ).

**Cumul avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.** Le niveau d'augmentation du risque par gray a été similaire, que les patientes aient des facteurs contribuant à la survenue de troubles cardiaques ou non.

Un risque plus important d'accidents coronariens a été mis en évidence chez les femmes qui avaient d'autres facteurs de risque cardiaque documentés (tabagisme, diabète, bronchopneumopathie chronique obstructive, etc.), mais chez environ 50 % des patientes des deux groupes un éventuel tabagisme n'était pas renseigné (3,4).

**En pratique.** On peut supposer que les techniques récentes de radiothérapie externe soient moins nocives du point de vue cardiaque que dans les années 1950-1970. Cependant, d'ici à avoir plus de recul sur les effets de ces techniques, mieux vaut informer les patientes con-

cernées que la radiothérapie expose à un risque coronarien accru durant une dizaine d'années.

D'autre part, un antécédent de radiothérapie externe pour cancer du sein est à considérer comme un facteur de risque coronarien à prendre en compte dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques.

©Prescrire

a- L'analyse a été effectuée après ajustement selon certains facteurs confondants : le pays, l'âge de la patiente au moment du diagnostic, l'année du diagnostic de cancer du sein, le délai entre le diagnostic de cancer du sein et la survenue de l'accident coronarien majeur (pour les cas) ou la date index (pour les témoins), les facteurs de risque cardiaque (réf. 3).

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Radiothérapie et cancer du sein non métastasé" *Rev Prescrire* 2013 ; 33 (357) : 531.

2- Prescrire Rédaction "Quels risques cardiaques après radiothérapie thoracique ?" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (217) : 395-396.

3- Darby SC et coll. "Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer" *N Engl J Med* 2013 ; 368 (11) : 987-998.

4- "Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy-Correspondence" *N Engl J Med* 2013 ; 368 (26) : 2523-2527.

Rev Prescrire • Octobre 2014



www.prescrire.org

Infos-Patients Prescrire

Les fiches Infos-Patients, révisées régulièrement, sont un support de communication avec les patients, téléchargeables sur [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org). Par exemple, parmi les thèmes abordés dans le numéro :

- Se faire vacciner contre la grippe saisonnière après 65 ans (mai 2014)
- Les deux diabètes sucrés (octobre 2013)
- Soulager les syndromes du canal carpien (octobre 2013)
- Bien poursuivre l'allaitement maternel (avril 2013)
- Bébé tête-t-il bien ? (avril 2013)

©Prescrire

## Prévenir les crises de migraine

### L'essentiel sur les soins de premier choix

#### Points-clés

- Repérer et éviter les facteurs de survenue des crises de migraine permet parfois de réduire la fréquence des crises, et ainsi de recourir moins souvent à un traitement médicamenteux préventif.
- Des médicaments, notamment antalgiques en usage continu, sont parfois en cause.
- Un traitement médicamenteux préventif est à proposer quand les crises de migraine sont fréquentes et invalidantes.
- Le *propranolol* est le médicament de premier choix en prévention des crises de migraine ; l'*acide valproïque* ou l'*amitriptyline*, en monothérapie, sont des options en deuxième choix.

La migraine est une affection caractérisée par des crises récurrentes de maux de tête. Dans la plupart des cas, le tableau clinique est assez typique et conduit au diagnostic sans examen paraclinique (1,2).

Les mécanismes déclencheurs d'une crise de migraine sont mal élucidés. La migraine est en général attribuée à une origine neurovasculaire (2).



#### Des symptômes typiques.

Les maux de tête sont le plus souvent unilatéraux et pulsatiles, accompagnés de nausées, vomissements, photophobie\* et phonophobie\*. En général, les crises durent entre 4 et 72 heures (1).

Chez environ 20 % des patients migraineux, les maux de tête sont précédés d'une phase de symptômes neurologiques transitoires (visuels ou sensoriels par exemple), qui dure en général moins d'une heure (1,2).



#### Gêne parfois invalidante, mais pas de risque vital.

La migraine n'expose pas à des complications mettant en jeu le pronostic vital. Les femmes migraineuses ont probablement un risque d'accident vasculaire cérébral un peu plus élevé que les femmes non migraineuses, notamment en cas de contraception estroprogestative (1,3).

La fréquence des crises de migraine est variable selon les patients, sou-

vent comprise entre 1 et 4 crises par mois. Entre les crises, les patients ne souffrent d'aucun symptôme en lien avec une migraine (1,2).

Des crises de migraine rapprochées retentissent sur la vie familiale, sociale ou professionnelle des patients et sont parfois invalidantes (1).



#### Repérer les facteurs de survenue des crises.

La prévention des crises de migraine passe d'abord par une analyse des circonstances de survenue des crises. Certains facteurs sont connus pour déclencher les crises de migraine : manque de sommeil, stress, tabac, café, vin, jeûne, stimulations visuelles, etc. (1,4).

Chez certaines femmes, des crises de migraine surviennent entre 2 jours avant et 3 jours après le début des règles (migraine dite cataméniale). Une recrudescence des migraines survient parfois chez des femmes aux alentours de la ménopause (1,5).

De nombreux médicaments sont à l'origine de maux de tête d'allure migraineuse, notamment des vasodilatateurs (dérivés nitrés, *sildénafil*, etc.) et des contraceptifs hormonaux (6,7).

Chez certains patients migraineux, un usage continu de médicaments antalgiques est parfois la cause de maux de tête auto-entretenus, qui s'ajoutent à la migraine initiale (7).



#### Sans médicament : éviter de déclencher les crises.

La principale mesure préventive des crises de migraine consiste à éviter, autant que possible, les facteurs déclencheurs de ces crises. Cette éviction permet parfois de limiter le recours à un traitement médicamenteux préventif (1).

Certaines techniques telles que relaxation, méthode de rétrocontrôle, thérapies cognitives et comportementales semblent avoir une efficacité dans la prévention des crises de migraine, sans qu'il soit possible de quantifier l'importance de cette efficacité. Leur balance bénéfices-risques semble favorable en l'absence d'effet indésirable particulier (1).

L'efficacité spécifique de l'acupuncture en prévention des crises de migraine n'est pas démontrée au-delà d'un effet placebo (8).



#### Signes d'alerte

Lors d'un mal de tête aigu, les principaux signes d'alerte évocateurs d'une cause autre qu'une crise de migraine sont : intensité de la douleur jamais connue jusque-là ; aggravation progressive de l'intensité douloureuse ; fièvre sans cause évidente ; signes associés s'expliquant mal ou évoquant une maladie ; vomissements précédant le mal de tête ; mal de tête gênant le sommeil ; mal de tête durable et intense après traitement (6).

La liste des causes graves de maux de tête est longue : méningites, artérites temporales (alias maladie de Horton), tumeurs ou hémorragies cérébrales, glaucomes aigus, hématomes sous-duraux après un traumatisme crânien, hypertensions intracrâniennes, intoxications aiguës au monoxyde de carbone, etc. Cependant, il est rare qu'un mal de tête soit révélateur d'une maladie grave (6).



## Prévention médicamenteuse : selon l'importance de la gêne.

Le traitement préventif médicamenteux des crises de migraine permet seulement d'espacer les crises, sans les supprimer totalement. Il importe d'en informer le patient (1).

La décision d'utiliser un médicament en prévention des crises de migraine est à discuter avec le patient en fonction de leur fréquence, de leur intensité et de leur retentissement sur la qualité de vie. Les éventuels effets indésirables du traitement sont à mettre en balance avec le bénéfice escompté. À titre indicatif, un traitement préventif médicamenteux des crises de migraine est proposé, selon les guides de pratique clinique, à partir de 4 à 8 crises par mois (1).

Quand les douleurs liées aux crises de migraine amènent le patient à consommer beaucoup de médicaments antalgiques, le traitement préventif passe parfois par la réduction de cette consommation (1).

Lors de l'instauration ou de la modification d'un traitement préventif des crises de migraine, l'effet placebo est à prendre en compte : dans des essais, la fréquence mensuelle des crises a diminué de moitié chez environ 30 % des patients sous placebo (1).



## Propranolol en premier choix.

En prévention des crises de migraine, le médicament de premier choix est le *propranolol*, un bêtabloquant, à la dose de 120 mg à 240 mg par jour par voie orale, en débutant par 40 mg 2 à 3 fois par jour, puis en augmentant la posologie chaque semaine si besoin. Ce traitement diminue de moitié la fréquence des crises chez environ 60 % des patients (1,9).

Le profil d'effets indésirables des bêtabloquants est principalement constitué de : troubles cardiaques, bronchospasmes, exacerbations d'un phénomène de Raynaud, troubles neuropsychiques et digestifs (7). Chez les patients asthmatiques ou atteints d'un syndrome obstructif, les bêtabloquants provoquent parfois des bronchospasmes sévères, voire mortels (7).

L'association du *propranolol* avec les dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle tels que le *méthysergide* et la *dihydroergotamine*, parfois utilisés dans

le traitement des crises de migraine, expose à des spasmes artériels avec ischémie des extrémités. En pratique, quand un bêtabloquant est utilisé, les dérivés de l'ergot de seigle sont à écarter (1,7).

Le *propranolol* est sensible à l'effet d'inhibiteurs enzymatiques, qui diminuent son métabolisme et exposent à une augmentation de ses effets dose-dépendants (7).

Le *propranolol* est aussi sensible à l'effet d'inducteurs enzymatiques, notamment le tabac, qui augmentent son métabolisme. Chez les patients qui réduisent leur consommation de tabac, une diminution de la dose de *propranolol* est parfois justifiée pour prévenir une surdose (7).

+ Lire la section 2-1-5-7 du Guide Interactions médicamenteuses



## Acide valproïque ou amitriptyline en deuxième choix.

L'*acide valproïque*, un antiépileptique, à raison de 500 mg à 1 500 mg par jour par voie orale, a une efficacité préventive démontrée sur les crises de migraine (1).

Les effets indésirables les plus fréquents de l'*acide valproïque* sont des troubles digestifs et des prises de poids. D'autres effets indésirables parfois graves ont été décrits : manifestations neuropsychiques ; troubles hématologiques ; pancréatites ; atteintes hépatiques survenant en général dans les six premiers mois de traitement et parfois mortelles ; etc. Un traitement par l'*acide valproïque* justifie un dosage préalable des enzymes hépatiques, puis régulièrement pendant les six premiers mois, surtout en cas de signes généraux d'hépatite (notamment anorexie, vomissements, fatigue) (7,10).

L'*acide valproïque*, contrairement à la plupart des antiépileptiques, n'est pas inducteur enzymatique et expose peu aux interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. Il expose toutefois à des interactions médicamenteuses par addition d'effets indésirables (7).

+ Lire la section 12-1-6 du Guide Interactions médicamenteuses

L'*amitriptyline*, un antidépresseur imipraminique, à raison de 30 mg à 150 mg par jour par voie orale, a une efficacité préventive démontrée sur les crises de migraine (1).

## Traitements à écarter



Certains médicaments ont une balance bénéfices-risques défavorable en prévention des crises de migraine : le *méthysergide* et la *dihydroergotamine*, des dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle ; la *flunarizine*, un neuroleptique "caché" ; le *topiramate*, un antiépileptique ; les anti-inflammatoires non stéroïdiens en traitement prolongé ; la *toxine botulique de type A* ; le *pizotifène*, un anti-histaminique H1 atropinique (1,7,15à17).

Le profil d'effets indésirables des imipraminiques est principalement constitué de : troubles liés à leurs effets atropiniques ; somnolences ; maux de tête ; tremblements ; convulsions ; troubles digestifs ; prises de poids ; hypotensions orthostatiques ; troubles sexuels ; hyponatrémies ; troubles du rythme cardiaque graves (7,11).

Les imipraminiques exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses notamment par addition d'effets indésirables avec des médicaments aux effets atropiniques, convulsivants ou hyponatrémisants, ou avec des médicaments qui augmentent le risque de troubles du rythme ventriculaire (7).

+ Lire la section 19-3-4 du Guide Interactions médicamenteuses



## Crises de migraine cataméniale : même traitement préventif que

pour les autres migraines. En cas de crises de migraine liée au cycle menstruel, dite cataméniale, justifiant un traitement préventif, le traitement médicamenteux de premier choix est le même que pour les autres crises de migraine (5).

L'*estradiol* débuté peu avant la date attendue des règles n'a pas une efficacité solidement démontrée en prévention des crises de migraine cataméniale (1).

Les estroprogestatifs exposent les patientes migraineuses à des risques mal cernés, notamment des accidents vasculaires cérébraux (3).

Le plus souvent, les migraines ne sont pas modifiées par la prise d'estroprogestatifs ; dans quelques cas, elles sont améliorées ; parfois, elles s'aggravent. En cas d'utilisation d'estroprogestatifs, il est prudent ►►

► de surveiller attentivement une modification des céphalées ou des signes accompagnant la migraine, et d'arrêter le traitement en cas de céphalées persistantes (3).



### Évaluer régulièrement la pertinence du traitement.

Il est utile d'évaluer l'efficacité d'un traitement préventif des crises de migraine et la survenue d'effets indésirables, par exemple entre 1 mois et 3 mois après le début du traitement. Un moyen proposé pour estimer l'efficacité d'une prévention médicamenteuse de manière objective est que le patient note sur un agenda les jours de survenue d'une crise de migraine, en précisant son intensité, sa durée, les symptômes associés, et ses conséquences, notamment les médicaments pris (1).

Quand l'effet préventif d'un médicament n'est pas satisfaisant, le remplacer par un autre est préférable à une bithérapie, qui augmente le risque d'effets indésirables sans preuve de surcroît d'efficacité (1).

Il est cohérent de proposer de temps à autre d'arrêter progressivement un traitement préventif des crises de migraine, par exemple après un an de traitement, compte tenu de l'évolution fluctuante de la fréquence des crises de migraine au cours de la vie et des fréquentes améliorations spontanées au fil du temps (1).



### Femmes enceintes ou qui pourraient l'être : écarter l'acide valproïque.

Chez la plupart des femmes migraineuses, les migraines sont moins fréquentes au cours de la grossesse, surtout au cours du troisième trimestre, ce qui rend moins justifié un éventuel traitement préventif (12).

L'acide valproïque est tératogène. Il expose l'enfant à naître à des : ano-

malies de fermeture du tube neural ; anomalies urogénitales, crânofaciales et digitales ; effets indésirables graves à long terme (autisme, altérations du quotient intellectuel, du langage et du comportement). Son utilisation est à écarter tout au long de la grossesse et chez les femmes qui pourraient être enceintes ou le devenir en l'absence de contraception efficace (12à14).

Le *propranolol* n'est pas tératogène. Pris en fin de grossesse, il expose le nouveau-né à des détresses respiratoires, à des bradycardies et à des hypoglycémies. Au cours de la grossesse, l'arrêt progressif d'un traitement par le *propranolol* est une option à proposer à la patiente (12).

En début de grossesse, l'*amitriptyline* est une option quand le *propranolol* n'est pas utilisable. Utilisée en fin de grossesse, l'*amitriptyline* expose le nouveau-né à des effets sédatifs, des effets atropiniques, et des symptômes de sevrage (12).

+ Lire "Patientes enceintes migraineuses" n° 367 p. 356-365

+ La Fiche Infos-Patients "Éviter les crises de migraine répétées" est téléchargeable sur [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)

©Prescrire

### Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Cette synthèse a été élaborée à partir des données publiées dans *Prescrire* jusqu'au n° 368 (juin 2014) et dans le Guide Interactions médicamenteuses. Les sources documentaires complémentaires ont été l'ouvrage de pharmacologie clinique Martindale The complete drug reference (site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)) et l'ouvrage de médecine interne UpToDate (site [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)), consultés pour la dernière fois le 7 mai 2014. Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de

### Prescrire : notamment vérification de la sélection des données et de leur analyse, contrôles de qualité multiples.

1- Prescrire Rédaction "Prévention médicamenteuse des crises de migraine. À décider au cas par cas" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 276-281 + (272) : II de couv.

2- Prescrire Rédaction "Traitements des crises de migraine" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (150) : 281-284 + (152) : 480.

3- Prescrire Rédaction "Accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale orale. Rares, ils surviennent essentiellement chez des femmes à risque" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (182) : 205-217.

4- Cutrer FM et coll. "Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults" UpToDate 2014.

5- Calhoun AH et coll. "Estrogen-associated migraine" UpToDate 2014.

6- Prescrire Rédaction "Maux de tête" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (301) : 840-841.

7- Prescrire Rédaction "2-1-5. Patients sous bêtabloquant", "12-1. Patients épileptiques", "12-2. Patients migraineux", "19-3-4. Patients sous antidépresseur imipraminique", "19-5-1. Patients encore tabagiques", "Fiche B4. Hyponatrémies médicamenteuses en bref", "Fiche E6a. Hépatites aiguës médicamenteuses en bref", "Fiche P2. Les inducteurs enzymatiques en bref" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).

8- Prescrire Rédaction "Céphalées et acupuncture" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 525-526.

9- "Propranolol hydrochloride" Martindale, The Pharmaceutical Press 2014.

10- Prescrire Rédaction "Le valproate de sodium (Dépakine®), le foie et l'enfant" *Rev Prescrire* 1981 ; **1** (7) : 26.

11- Prescrire Rédaction "Prises de poids d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (336) : 748-752.

12- Prescrire Rédaction "Patientes enceintes migraineuses" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (367) : 356-365.

13- Prescrire Rédaction "Acide valproïque : des effets à long terme sur les enfants exposés in utero" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (311) : 667-671.

14- Prescrire Rédaction "Acide valproïque in utero : autisme" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362) : 915.

15- Prescrire Rédaction "topiramate-Epitomax®. En prévention des crises de migraine : mieux vaut s'en passer" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 252 (version complète sur le site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) : 3 pages).

16- Prescrire Rédaction "toxine botulique A-Botox® et migraine. D'abord ne pas nuire" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (335) : 655-658.

17- Prescrire Rédaction "Dérivés de l'ergot de seigle : quelques retraits du marché français, tardifs mais bienvenus" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (364) : 100.

Rev Prescrire • Octobre 2014

### Glossaire

Les termes décrits dans ce glossaire sont signalés dans le texte par un astérisque (\*)

**phonophobie** : sensibilité excessive au bruit, ressenti comme pénible ou douloureux.

**photophobie** : sensibilité excessive à la lumière, ressentie comme pénible ou douloureuse.

DCI	France	Belgique	Suisse
acide valproïque	DEPAKINE® ou autre	DEPAKINE® ou autre	DEPAKINE® ou autre
amitriptyline	ELAVIL®, LAROXYL®	REDOMEX®	SAROTEN RETARD®
dihydroergotamine	—	—	DIHYDERGOT®
estradiol dispositif transdermique	DERMESTRIL® ou autre	SYSTEM® ou autre	SYSTEM TTS® ou autre
estradiol gel	OESTROGEL® ou autre	OESTROGEL® ou autre	OESTROGEL® ou autre
flunarizine	SIBELIUM®	SIBELIUM® ou autre	SIBELIUM®
méthysergide	DESERNIL®	DESERIL®	ex-DESERIL®
pizotifène	SANMIGRAN®	SANDOMIGRAN®	ex-MOSEGOR®
propranolol	AVLOCARDYL® ou autre	INDERAL® ou autre	INDERAL® ou autre
sildénafil	VIAGRA® ou autre	VIAGRA® ou autre	VIAGRA® ou autre
topiramate	EPITOMAX® ou autre	TOPAMAX® ou autre	TOPAMAX® ou autre
toxine botulique de type A	BOTOX® ou autre	DYSPORT® ou autre	BOTOX® ou autre

# Test de Lecture mensuel Prescrire

Rejoindre les abonnés à *Prescrire*, c'est aussi pouvoir participer à des programmes de formation permanente s'appuyant sur du solide.

Depuis plus de 25 ans, le **Test de Lecture** accompagne les parutions de *Prescrire*.

Cette **formation permanente** renforce la mémorisation des **informations importantes** contenues dans la *revue*.

Méthode éprouvée, le **Test de Lecture** vous permet :

- de **bénéficier de la mise en évidence** de nombreuses informations utiles à votre pratique ;
- de **mieux mémoriser** les informations importantes grâce à une lecture active ;
- d'**intégrer une démarche d'auto-évaluation** de ce que vous avez retenu.



## Tous les avantages du Test de Lecture en ligne

- l'**accès immédiat à votre suivi personnalisé et aux questionnaires** ;
- la **possibilité de sauvegarder vos réponses**, même celles que vous n'avez pas encore validées ;
- les **alertes sur votre courriel d'inscription au site pour ne manquer aucune date limite** ;
- les **corrigés avec des liens directs vers les textes-sources**.

**Vous aussi devenez Lecteur Émérite de *Prescrire*, Promotion 2017**  
**Inscrivez-vous à la prochaine session, 2015-2016 !**

Date limite des inscriptions le 15 décembre 2015.

Programme destiné exclusivement aux abonnés à *Prescrire*.

Renseignements et bulletin d'inscription sur <http://formations.prescrire.org>

# Plus qu'une revue professionnelle, un service permanent d'informations pour l'actualisation de vos connaissances



## LA REVUE PRESCRIRE

CHAQUE MOIS DES SYNTHÈSES POUR  
DES SOINS SÛRS ET EFFICACES

Une évaluation critique et comparative  
de la balance bénéfiques-risques des  
nouveaux médicaments.



## LE NUMÉRO SPÉCIAL D'AOUT

POUR APPORTER UN ÉCLAIRAGE SUR  
UN SUJET PARTICULIER

## UN ACCÈS PERSONNEL

À TOUT LE FONDS  
DOCUMENTAIRE  
PRESCRIRE SUR  
[www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)



Avec vos codes d'accès  
abonné(e), ne perdez  
aucune information  
essentielle pour vos  
décisions de soins.



## LE GUIDE "INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES"

UNE APPROCHE ORIGINALE ET  
APPROFONDIE DES INTERACTIONS  
MÉDICAMENTEUSES

## DISPONIBLE DÈS AUJOURD'HUI EN FORMATS NUMÉRIQUES

Encore plus de facilité d'accès aux informations essentielles !

# Abonnez-vous et profitez d'une expertise fiable et indépendante pour votre pratique professionnelle