

Folia

Pharmacotherapeutica

Traitement antipsychotique à long terme chez les patients atteints de schizophrénie

> **p. 19**

L'acide ursodésoxycholique dans la prise en charge de la cholestase gravidique

> **p. 23**

Informations récentes février 2013

> **p. 24**

Répertoire commenté des Médicaments, édition 2013

> **p. 25**

Pharmacovigilance: médicaments contre la toux et le rhume: balance bénéfiques-risques chez l'enfant

> **p. 27**

Périodique mensuel
Mars 2013
Volume 40
Numéro 3

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Rechercher un traitement optimal pour un patient atteint de schizophrénie s'apparente souvent à un chemin semé d'embûches. Le patient n'est pas toujours convaincu de la nécessité de se traiter, ce qui ne favorise évidemment pas la bonne observance du traitement. Les médicaments pouvant être utilisés n'apportent pas toujours l'effet escompté, ou bien celui-ci n'apparaît qu'à des doses donnant lieu aussi à d'importants effets indésirables. La durée de traitement optimale n'est pas claire. De plus, on ne sait pas clairement quelles sont, parmi les antipsychotiques, les préparations de premier choix en fonction des symptômes (surtout en présence de symptômes négatifs) ou en fonction des effets indésirables. Il s'agit donc souvent d'une démarche fonctionnant par essais et erreurs pour parvenir à un choix adéquat pour un patient en particulier. Le présent numéro des Folia indique quelles sont les données disponibles pour guider ce choix.

L'édition 2013 du Répertoire Commenté des Médicaments sera bientôt disponible. Comme chaque année, tous les chapitres ont été révisés, grâce à la contribution de nombreux experts. Le Répertoire est ainsi adapté à l'actualité et constitue un point de repère fiable pour les professionnels de la santé concernés par la pharmacothérapie. La présentation concise de cet ouvrage ainsi que son orientation sur l'usage rationnel des médicaments en font un outil de travail pratique. Dans cette nouvelle édition, une attention particulière a aussi été accordée à certains points particuliers; ils sont décrits dans le présent numéro des Folia. La mention d'un prix approximatif pour les médicaments réservés à l'usage hospitalier en est un exemple. Le lecteur pourra ainsi se faire une meilleure idée du coût parfois très élevé de ces médicaments.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8ème étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (à propos des changements
d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, M.L. Bouffieux
(Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paep
(Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit
Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen,
R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association
Pharmaceutique Belge).

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farma-
cotherapeutische Informatie), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé (AFMPS)

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE À LONG TERME CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRÉNIE

Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et en cas de traitement prolongé, ils diminuent le risque de récurrences. Cet effet favorable sur la fréquence des récurrences a été confirmé par une récente analyse de la *Cochrane Collaboration*. Cette analyse, ainsi que d'autres données récentes, nous montrent toutefois à nouveau à quel point les études sont limitées et combien il est difficile de tirer des conclusions en ce qui concerne le choix de l'antipsychotique et la durée du traitement. Des questions subsistent également quant à l'effet des antipsychotiques sur les symptômes négatifs, sur le fonctionnement social ou sur les troubles comportementaux cognitifs, et des études complémentaires s'avèrent nécessaires en ce qui concerne la morbidité et la mortalité liées aux antipsychotiques à long terme. Le choix de l'antipsychotique reposera surtout sur la réponse individuelle, les effets indésirables (entre autres les symptômes extrapyramidaux, les effets métaboliques tels que la prise de poids, les troubles sexuels, la sédation), l'observance thérapeutique et le coût du traitement. Une préparation dépôt peut être envisagée lorsqu'il existe clairement des problèmes d'observance thérapeutique avec les préparations orales à prise journalière.

Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et en cas de traitement prolongé, ils diminuent le risque de récurrences. Certaines questions subsistent cependant en ce qui concerne le traitement à long terme. La conclusion d'articles parus précédemment dans les *Folia* [février 2006 et juin 2009], était que les antipsychotiques, que ce soient les antipsychotiques classiques ou les antipsychotiques « atypiques », ne constituent pas un groupe homogène en termes d'efficacité (effet sur les symptômes positifs, négatifs ou dépressifs) ou de profil d'innocuité (effets extrapyramidaux, prise de poids, sédation), et on y faisait remarquer que d'après certains, la distinction entre antipsychotiques « classiques » et « atypiques » devrait être abandonnée.

La *Cochrane Collaboration* a récemment mené une synthèse méthodique d'études randomisées contrôlées par placebo chez des patients atteints de schizophrénie, dans laquelle l'effet des antipsychotiques a été réévalué en ce qui

concerne le risque de récurrences, mais aussi en ce qui concerne plusieurs autres critères d'évaluation pertinents (nécessité d'hospitalisation, qualité de vie,...). Les études reprises dans l'analyse de *Cochrane* portaient sur les antipsychotiques suivants (les médicaments signalés par un * ne sont pas disponibles en Belgique): chlorpromazine*, chlorprotixène*, fluphénazine*, fluphénazine dépôt*, flupentixol dépôt, halopéridol, halopéridol dépôt, olanzapine, palipéridone, palipéridone dépôt, pimozide, propériciazine*, quétiapine, rispéridone, trifluopérazine*, ziprasidone*, zuclopenthixol.

Efficacité

- D'après l'analyse de *Cochrane*, les antipsychotiques diminuent le risque de récurrences de plus de la moitié: le nombre de récurrences après un traitement de 7 mois à 1 an (critère d'évaluation primaire) s'élevait à 27 % avec les antipsychotiques, par rapport à 64 % avec le placebo, ce qui correspond à un *Number Needed to Treat*

- (NNT) de 3 (intervalle de confiance à 95% 2 à 3), c.-à-d. que dans les études, 3 patients devaient être traités pendant 1 an par un antipsychotique au lieu d'un placebo pour éviter une récurrence chez un seul patient. Cet effet favorable s'appliquait aussi bien aux patients n'ayant présenté qu'un seul épisode qu'aux patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes.
- Les antipsychotiques diminuaient le risque de (ré)hospitalisation: 10 % versus 26 %; NNT de 5 (IC à 95% 4 à 9).
 - Les antipsychotiques étaient associés à un effet favorable sur le comportement agressif; NNT de 11 (IC à 95 % 6 à 100).
 - Les antipsychotiques étaient associés à un effet favorable sur la qualité de vie, mais la qualité des données à ce sujet était faible.
 - Il n'y avait pas suffisamment de données pour se prononcer de manière fondée quant à un effet sur la mortalité (prévention du suicide versus augmentation de la mortalité due aux effets indésirables des antipsychotiques) ou sur le fonctionnement social (p. ex. l'emploi).
 - Certaines questions subsistent en ce qui concerne l'efficacité des antipsychotiques. Ceci s'explique par les limites des études (de petite taille et de courte durée, critères d'évaluation divergents, taux d'abandon élevé,...). Les études évaluent généralement l'effet du traitement sur les symptômes positifs de la schizophrénie (entre autres délires, hallucinations, confusion), et pas assez sur les symptômes négatifs (entre autres perte d'énergie, faible intérêt pour les contacts sociaux), le fonctionnement social ou les troubles comportementaux cognitifs (p. ex. troubles de la pensée).

Effets indésirables

Dans l'analyse de *Cochrane*, les antipsychotiques étaient plus fréquemment associés à une prise de poids, des mouvements anormaux

et une sédation, par rapport au placebo; les effets indésirables n'ont pas été analysés séparément pour les différents antipsychotiques.

Différences entre les antipsychotiques

- L'analyse de *Cochrane* n'a pas constaté de différences d'efficacité en termes de prévention des récurrences entre les antipsychotiques classiques et les antipsychotiques « atypiques », mais il s'agit d'une comparaison indirecte d'études contrôlées par placebo. Par ailleurs, l'analyse n'incluait pas d'études sur la clozapine.
- Les *Annals of Internal Medicine* ont publié récemment une synthèse méthodique d'études comparatives entre les antipsychotiques classiques, à savoir la chlorpromazine (non disponible en Belgique), la fluphénazine (non disponible en Belgique), l'halopéridol et la perphénazine (non disponible en Belgique), et les antipsychotiques « atypiques », à savoir l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone (non disponible en Belgique). Il est frappant de constater que très peu de conclusions peuvent être tirées de cette analyse; pour beaucoup d'études, le risque de biais était élevé (par ex. absence de mise en aveugle, rapports inadéquats des critères d'évaluation). D'après les auteurs, la plupart des différences d'efficacité observées entre les antipsychotiques classiques et les antipsychotiques « atypiques » n'étaient pas ou peu cliniquement significatives. La durée des études était généralement trop courte pour pouvoir évaluer des effets indésirables importants tels que la dyskinesie tardive, le diabète, ou les effets à long terme d'une prise de poids et de l'hyperlipidémie.
- Tous les antipsychotiques sont susceptibles de provoquer des effets indésirables extrapyramidaux (parkinsonisme, acathisie, dystonie aiguë, dyskinesie tardive), et ce risque est dose-

dépendant. Le risque est faible pour la clozapine, tandis qu'il paraît élevé pour l'halopéridol. Les autres antipsychotiques diffèrent aussi entre eux en ce qui concerne leur propension à provoquer des effets indésirables extrapyramidaux.

- La plupart des antipsychotiques ont un effet néfaste sur certains paramètres métaboliques tels que le poids, la pression artérielle, les taux lipidiques et la glycémie. La clozapine et l'olanzapine entraînent probablement plus de prise de poids, d'hyperglycémie et d'hyperlipidémie que les autres antipsychotiques, mais il n'est pas clair si cela aboutit à une incidence plus élevée de diabète. Un contrôle régulier des paramètres métaboliques est recommandé lors d'un traitement par n'importe quel antipsychotique; d'après la directive sur la schizophrénie (2012) de l'association néerlandaise de psychiatrie (*Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie*), un contrôle est indiqué avant l'instauration du traitement, 6 semaines et 3 mois après le début du traitement, puis annuellement, et ce quel que soit l'âge du patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients recevant pour la première fois un traitement antipsychotique, aux enfants et aux adolescents, et aux patients présentant une prise de poids importante sous antipsychotiques.
- On ne dispose donc toujours pas de preuves solides suffisantes pour pouvoir faire un choix fondé entre les différents antipsychotiques. Les antipsychotiques « atypiques » ne constituent pas un groupe homogène étant donné qu'ils diffèrent entre eux sur des caractéristiques importantes (propriétés pharmacologiques, efficacité clinique, effets indésirables), tout comme les antipsychotiques classiques. La classification en antipsychotiques « classiques » et « atypiques », encore fréquemment utilisée dans la littérature, est donc peu fondée.

Dans la directive de NICE (2009) et celle de l'association néerlandaise de psychiatrie sur la schizophrénie (2012), aucun antipsychotique en particulier n'est avancé comme premier choix; le choix reposera en grande partie sur les effets indésirables (effets extrapyramidaux, prise de poids, sédation, troubles de la fonction sexuelle, ... ; pour plus de détails concernant les effets indésirables, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments). La clozapine offre une plus-value avérée chez les patients résistants au traitement, mais vu sa toxicité hématologique, elle doit être réservée aux patients atteints de schizophrénie résistante à d'autres thérapies ou présentant des effets indésirables neurologiques sévères irrémediables avec d'autres antipsychotiques.

Durée de traitement

D'après l'analyse de *Cochrane*, on ne dispose pas de suffisamment d'études pour pouvoir tirer des conclusions fondées sur l'efficacité d'un traitement de plus d'un an; la durée maximale des études était de 3 ans.

Comme mentionné dans les Folia de février 2006, la durée du traitement doit être déterminée individuellement, d'une part en fonction de la réponse, et d'autre part en fonction du risque de dyskinésie tardive; seule la clozapine est associée à un risque nettement moindre de dyskinésie tardive par rapport aux antipsychotiques classiques. Selon la directive de l'association néerlandaise de psychiatrie sur la schizophrénie (2012), un arrêt progressif du traitement peut se justifier, surtout chez les patients assez vite rentrés en rémission après un premier épisode (c.-à-d. moins d'un an après le début du traitement), mais sous certaines conditions (par ex. surveillance continue en particulier des symptômes de récurrence), et en tenant compte, du fait que le risque de récurrences est plus élevé que si le traitement était poursuivi.

D'après cette même directive, il est toujours préférable, chez les patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes, d'opter pour un traitement d'entretien.

Observance thérapeutique

- L'observance thérapeutique est un réel problème avec les antipsychotiques administrés par voie orale, et les préparations dépôt administrées par voie parentérale peuvent s'avérer avantageuses dans ce cas. Les données disponibles ne permettent cependant pas de conclure si les préparations dépôt aboutissent également à de meilleurs résultats cliniques, par exemple en ce qui concerne la prévention des récurrences. La synthèse de *Cochrane* ne permet pas non plus de tirer des conclusions à ce sujet, étant donné qu'il s'agit d'une comparaison indirecte d'études contrôlées par placebo.
- Ces dernières années, des préparations dépôt à base d'antipsychotiques « atypiques » ont également été mises à disposition: pamoate d'olanzapine (Zyp-Adhera®), palmitate de palipéridone (Xeplion®) et rispéridone (Risperdal consta®). Les études concernant les préparations dépôt à base d'antipsychotiques « atypiques » sont surtout des études à court terme visant à démontrer la non-infériorité par rapport à une préparation orale avec la même molécule. Il n'y a pas d'études comparatives entre les différentes préparations dépôt. Le coût d'un traitement par une préparation dépôt à base d'un antipsychotique « atypique » est beaucoup plus élevé que celui d'un traitement par une préparation dépôt à base d'un antipsychotique classique.
- D'après la directive de NICE sur la schizophrénie, les préparations dépôt sont à envisager lorsque telle est la préférence du patient, ou lorsqu'il existe clairement des problèmes d'observance thérapeutique en cas de prise journalière de préparations

orales. NICE ne préconise pas une préparation dépôt en particulier. D'après les auteurs d'un article paru dans *Drug and Therapeutics Bulletin*, les préparations dépôt à base d'antipsychotiques classiques restent un bon choix.

Quelques références

- Anonyme. Second generation long-acting injectable antipsychotic agents: an overview. *Drug Ther Bull* 2012;50:102-5 (doi:10.1136/dtb.2012.08.0127)
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;8:114-26 (doi:10.1038/nrendo.2011.156)
- Farmacotherapeutisch Kompas, via www.fk.cvz.nl
- Hartling L., Abou-Setta A.M., Dursun S. et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second generation medications. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, disponible en ligne sur le site Web <http://annals.org/journal.aspx> à la date du 14/08/12 (doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525)
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008016. doi:10.1002/14651858.CD008016.pub2. Une publication est parue aussi dans *The Lancet* 2012;379:2063-71 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-6), avec un commentaire 2030-1 (doi:10.1016/s0140-6736(12)60406-1) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care; NICE clinical guidelines CG82 (mars 2009), via <http://www.nice.org.uk/CG82fullguideline>
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie, 2012. Via www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/Multidisciplinaire%20richtlijn%20Schizofrenie%202012.pdf

L'ACIDE URSODÉSOXYCHOLIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA CHOLESTASE GRAVIDIQUE

La place de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) dans la prise en charge de la cholestase gravidique n'est pas claire: il se pourrait que le traitement ait un effet limité sur les démangeaisons et les paramètres biochimiques, mais rien ne prouve qu'il améliore la morbidité ou la mortalité fœtales. Bien que la "cholestase gravidique" ne soit pas mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, l'AUDC est souvent utilisé dans cette indication.

La cholestase gravidique survient surtout au cours du dernier trimestre de la grossesse et se caractérise par des démangeaisons sévères. Le diagnostic repose sur les symptômes de démangeaison, l'absence d'éruption cutanée et les paramètres biochimiques (augmentation de la concentration sérique en acides biliaires et augmentation des transaminases). Le pronostic de la cholestase gravidique est bon pour la mère, mais cette maladie est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité fœtales, particulièrement en cas de concentrations en acides biliaires supérieures à 40 $\mu\text{mol/l}$. Dans le passé, plusieurs médicaments, parmi lesquels la dexaméthasone et l'acide aminé S-adenosyl-L-méthionine, ont été étudiés dans la prise en charge de la cholestase gravidique; ils ne se sont pas avérés plus efficaces qu'un placebo.

La cholestase gravidique est souvent traitée par l'acide ursodésoxycholique (AUDC), un acide biliaire qui modifie la composition de la bile. Il existe cependant peu d'études cliniques étayant l'efficacité de ce médicament dans cette indication. Les auteurs d'une revue *Cochrane* ont décidé en 2001 que l'on ne disposait pas de suffisamment de données pour recommander un usage généralisé de l'AUDC [*Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4. Art. No.: CD000493. doi: 10.1002/14651858.CD000493]. Dans une méta-analyse récente, l'AUDC est apparu plus efficace qu'un placebo sur les démangeaisons et les paramètres biochimiques; il n'y avait pas

de différences significatives en ce qui concerne les critères d'évaluation se rapportant au fœtus [*Gastroenterology* 2012 (doi:10.1053/j.gastro.2012.08.004)]. Dans une étude britannique parue après la date de recherche de cette méta-analyse, l'AUDC à raison de 2 x 500 mg par jour a été comparé à un placebo [*Br Med J* 2012;344:e3799 (doi:10.1136/bmj.e3799)]. Une diminution de 30 mm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm était définie comme une amélioration cliniquement significative des démangeaisons. Le traitement par l'AUDC n'a diminué l'intensité des démangeaisons que de 16 mm, une différence statistiquement significative mais sans impact clinique important. En raison du manque de puissance statistique, cette étude ne permet pas non plus de se prononcer quant à un effet éventuel sur des critères d'évaluation concernant le fœtus.

La question de savoir si un traitement par l'AUDC diminue le risque de problèmes chez le fœtus reste donc sans réponse à ce jour; de plus amples études ayant une plus grande puissance statistique sont nécessaires pour y répondre. Dans les études disponibles, aucun problème grave n'a été constaté avec l'AUDC, ni chez la mère, ni chez le fœtus. Il n'y avait en particulier pas d'indices d'un risque accru d'effet tératogène, mais l'AUDC était généralement administré en fin de grossesse. Les principaux effets indésirables de l'AUDC consistent en de la diarrhée et des troubles hépatiques réversibles.

Informations récentes février 2013

Les « Informations récentes » de mars 2013 sont déjà disponibles dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et seront publiées dans les Folia d'avril 2013.

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- **La pirfénidone (Esbriet® ▼**, chapitre 12.3.2.13.) est un immunosuppresseur avec des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires proposé dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. Ses principaux effets indésirables consistent en des éruptions cutanées, des réactions de photosensibilisation, des troubles gastro-intestinaux et une élévation des enzymes hépatiques, ainsi que les effets indésirables des immunosuppresseurs en général (p. ex. risque accru d'infections). La pirfénidone est un substrat du CYP1A2 avec possibilité d'interactions (voir tableau Ib dans l'Introduction du Répertoire). Dans une étude contrôlée par placebo, la pirfénidone a entraîné une légère amélioration de la fonction respiratoire, mais aucun effet n'a été démontré ni sur l'aggravation à long terme de la fibrose, ni sur la mortalité. Tenant compte de son rapport bénéfices-risques, la place de la pirfénidone paraît très limitée. Il s'agit d'un médicament orphelin. [*La Revue Prescrire* 2012 ; 32 :888-891]
- Le **diénogest** est un progestatif non androgénique qui était déjà disponible en association avec l'estradiol pour la contraception orale (préparation séquentielle) ou pour le traitement hormonal de substitution de la ménopause. Les effets indésirables du diénogest sont comparables à ceux des autres progestatifs ayant peu d'effets androgéniques. Deux nouvelles spécialités à base de diénogest sont disponibles.
 - La spécialité **Visannette®** (chapitre 6.6.1.) contenant uniquement du **diénogest** est proposée dans le traitement de l'endométriose.
 - La spécialité **Louise®** (chapitre 6.2.1.1.) est une nouvelle association estroprogestative monophasique, **à base d'éthinylestradiol et de diénogest**, pour la contraception orale. Cette association n'est pas plus efficace que les autres associations estroprogestatives à usage contraceptif. Le profil d'effets indésirables des progestatifs plus récents tels que le diénogest est mal connu, surtout en ce qui concerne le risque de thromboembolie. Lorsqu'une contraception est souhaitée et en l'absence de contre-indication, une association estroprogestative de deuxième génération (p. ex. à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel) constitue le premier choix pour la plupart des femmes [voir Folia de juillet 2010, novembre 2011 et février 2013].
- La spécialité **Tredaptive®** (chapitre 1.12.4.) à base d'acide nicotinique et de laropripant, qui était proposée dans le traitement des dyslipidémies est retirée du marché suite à la recommandation émise par le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) [via www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/

news/2013/01/news_detail_001694.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1]. Cette recommandation fait suite à de nouvelles données provenant d'une large étude (HPS2-THRIVE, pas encore publiée) dans laquelle l'association d'acide nicotinique + laropirant à une statine n'a pas entraîné de diminution significative des

événements cardio-vasculaires majeurs par rapport à une statine seule; de plus, une incidence accrue d'effets indésirables graves non fatals a été observée chez les patients traités par cette association. Le CHMP a dès lors conclu que le rapport bénéfices-risques de l'association d'acide nicotinique et de laropirant n'est plus favorable.

RÉPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS, ÉDITION 2013

La nouvelle édition du Répertoire Commenté des Médicaments (2013) est actuellement en cours d'impression et sera bientôt distribuée. La version imprimée reprend les spécialités commercialisées en Belgique au 1^{er} janvier 2013. Dans la version électronique du Répertoire sur notre site Web (www.cbip.be), les textes introductifs sont adaptés comme dans la version imprimée de 2013, tandis que les spécialités sont mises à jour mensuellement.

- Comme chaque année, les **textes introductifs** des différents chapitres ont été mis à jour, notamment grâce à la collaboration de nombreux experts. Ces textes introductifs visent à positionner les médicaments, avec leurs avantages et inconvénients. Ils donnent un aperçu de l'état des connaissances actuelles en pharmacothérapie, sans en donner tous les détails possibles. En ce qui concerne les informations sur les effets indésirables et les interactions, ou sur l'utilisation en période de grossesse et d'allaitement (voir ci-dessous), il n'est pas facile de sélectionner des informations pertinentes du point de vue clinique, d'autant plus que les sources faisant autorité ne sont pas toujours unanimes.
- Les **médicaments à usage hospitalier** – c.-à.-d. des médicaments auxquels aucun prix public n'a été attribué et qui ne sont en principe utilisés qu'en milieu hospitalier –

- sont depuis longtemps déjà désignés dans le Répertoire par l'abréviation "U.H.", et seul le plus petit conditionnement est mentionné pour ces médicaments. A partir de cette édition du Répertoire, un prix approximatif par conditionnement est mentionné pour les médicaments à usage hospitalier, à savoir le prix ex-usine au 1^{er} janvier 2013 + 6 % de TVA. Il s'agit du prix qui serait payé à la pharmacie hospitalière en l'absence de remboursement. Afin d'attirer l'attention sur le fait qu'il ne s'agit que d'un prix approximatif, celui-ci est mentionné entre crochets et en italique. Par cette information, le CBIP souhaite informer et sensibiliser le prescripteur et le pharmacien au sujet du coût parfois très élevé de ces médicaments. Les prix des médicaments à usage hospitalier ne sont pour le moment pas mis à jour sur notre site Web.
- A propos des **vaccins** (chapitre 12.1.), les composants allergisants susceptibles de provoquer une réaction anaphylactique ont été réévalués suite à la publication du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) "Prévention et prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants" (Publication n° 8802, sur http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19079388_fr.pdf). Il s'agit des

antibiotiques néomycine, polymyxine B et streptomycine, ainsi que de la gélatine, de la levure, du latex et des protéines d'œuf de poulet. La présence de ces substances est mentionnée dans une note auprès du produit. Dans l'un des prochains numéros des Folia, nous accorderons plus d'attention à cette publication du Conseil Supérieur de la Santé.

- Concernant les **médicaments à usage ophtalmique** (chapitre 16.), la présence d'agents conservateurs est mentionnée dans une note auprès du produit. Cette information est utile étant donné que certains conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium peuvent provoquer des réactions allergiques.
- Les **antidotes utilisés en cas d'intoxications et les chélateurs** sont rassemblés dans un seul et même chapitre (20.1.).
- Concernant les rubriques "**Grossesse et allaitement**", nous prenons en compte autant que possible les données se rapportant à l'espèce humaine; les problèmes observés chez les animaux ne sont souvent pas prédictifs de la situation chez l'homme, mais les problèmes majeurs observés chez les animaux sont néanmoins mentionnés. Les critères suivants sont utilisés.
 - Les problèmes les plus graves sont indiqués en gras.
 - En cas de tératogénicité et/ou d'embryotoxicité avérée, nous signalons que l'utilisation en période de grossesse est contre-indiquée.
 - En cas de suspicion d'un effet tératogène et/ou d'une embryotoxicité, ou lorsque des problèmes périnataux peuvent se produire, nous signalons que l'utilisation en période de grossesse est déconseillée; les risques pour la mère et l'enfant doivent être rigoureusement évalués en fonction du bénéfice thérapeutique escompté.
- Si le Répertoire ne mentionne pas de rubrique "Grossesse et allaitement" auprès d'un médicament ou d'une classe thérapeutique, cela signifie que l'on n'a pas trouvé de données inquiétantes dans la littérature ou dans le RCP. Cela ne signifie bien sûr pas pour autant que l'innocuité est établie. [Voir aussi Intro.2. et Intro.6.4.]
- Les **tableaux d'interactions CYP** ont été mis à jour selon une méthodologie standardisée, décrite au point Intro.2. Un **tableau** a été ajouté reprenant les **substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp)**: tableau Id. La glycoprotéine P exerce une fonction de pompe au niveau de certaines membranes cellulaires et règle ainsi le flux entrant et sortant de substrats, par ex. au niveau du tractus gastro-intestinal, des reins, de la bile et du cerveau. La P-gp diminue l'absorption intestinale des substrats, augmente leur élimination hépatique et rénale, et diminue leur capture dans le cerveau. Les inhibiteurs de la P-gp augmentent la concentration plasmatique des substrats, tandis que les inducteurs de la P-gp la diminuent. Pour de nombreux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp, on observe un recouvrement important entre la P-gp et le CYP3A4. Le tableau Id relatif à la P-gp a été élaboré suivant la méthodologie standardisée utilisée pour les interactions CYP (voir Intro.2. et Intro.6.3.).
- L'information au sujet de l'**allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes d'origine médicamenteuse** reprise au point Intro.6.1. a été révisée sur base de l'article paru à ce sujet dans les Folia de novembre 2012. Un tableau reprenant les médicaments avec lesquels un risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu, figure au point Intro.6.1.

MÉDICAMENTS CONTRE LA TOUX ET LE RHUME: BALANCE BÉNÉFICES-RISQUES CHEZ L'ENFANT

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) a réévalué la balance bénéfices-risques des médicaments contre la toux et le rhume utilisés chez l'enfant. Cette évaluation a conduit aux décisions suivantes. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice pour le public de ces médicaments sont actuellement adaptés dans ce sens.

- **Antitussifs et guaifénésine:** il s'agit des antitussifs clopérasatine, codéine et ses dérivés (dihydrocodéine, étylmorphine et thébacone), dextrométhorphan, lévdropropizine, noscapine, pentoxyvérine et pholcodine, et de l'expectorant guaifénésine.
 - Tous ces produits sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans.
 - La codéine et ses dérivés sont soumis à prescription; cette décision s'applique à tous les âges.
- **Vasoconstricteurs à usage nasal:** il s'agit de l'éphédrine, la naphazoline, l'oxymétazoline, la phényléphrine, la tramazoline et la xylométazoline.
 - Pour tous ces produits, il est recommandé de limiter le traitement à 5 jours maximum et d'utiliser en première intention des solutions salines; cette recommandation s'applique à tous les âges.
 - L'éphédrine, la naphazoline, la phényléphrine et la tramazoline sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 7 ans.
- **Médicaments sous forme liquide:** un bouchon de sécurité devient obligatoire afin d'éviter une ingestion massive accidentelle.

Discussion

- La décision de contre-indiquer les **antitussifs** chez les enfants de moins de 6 ans s'explique par la balance bénéfices-risques défavorable dans cette tranche d'âge: les recommandations relatives à la posologie ne sont pas fondées vu qu'on ne

dispose généralement pas d'études spécifiques sur la posologie chez l'enfant, et l'efficacité n'est pas suffisamment démontrée. Des effets indésirables graves ont également été décrits, surtout chez les jeunes enfants. Les effets indésirables sont surtout dus à des surdosages accidentels (entre autres dépression respiratoire) d'évolution parfois fatale.

- La décision de mettre sur prescription le **codéine et ses dérivés** (dihydrocodéine, étylmorphine, thébacone) s'explique par le risque d'effets indésirables graves, entre autres convulsions, dépression respiratoire, ainsi que la possibilité d'un usage abusif et de dépendance en cas d'usage chronique. Ces effets indésirables sont attribués à l'effet morphinique, qui est plus important pour la codéine et ses dérivés que pour les autres antitussifs.
- La décision de contre-indiquer la **guaifénésine** chez les enfants de moins de 6 ans s'explique surtout par l'absence de données d'efficacité dans cette tranche d'âge.
- La décision de contre-indiquer les **préparations nasales à base des vasoconstricteurs** éphédrine, naphazoline, phényléphrine et tramazoline chez les enfants de moins de 7 ans, s'explique par leur marge thérapeutique-toxique étroite et par le fait que des effets indésirables graves, telles une hypertension et des convulsions, ont été rapportés, même avec les formes pédiatriques. On n'a pas décrit de problèmes graves avec les formes pédiatriques de xylométazoline et d'oxymétazoline, c'est pourquoi il a été décidé de ne pas modifier les conditions d'utilisation de ces médicaments chez l'enfant.

Note

Les décisions de l'AFMPS s'appliquent également aux préparations magistrales et officinales.

