Introduction

Intro 1. Élaboration et objectif du Répertoire

Le *Répertoire Commenté des Médicaments* (ci-après appelé "Répertoire") est publié par le **"Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique" (CBIP).** Le CBIP est une asbl qui est agréée et subsidiée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). (voir *cbip.be* > A propos de nous).

Processus de révision

- *Révision annuelle*: l'introduction du Répertoire et les textes de chaque chapitre sont entièrement révisés une fois par an. Les textes mis à jour sont publiés sur le site entre décembre et juin. La dernière révision complète de cette introduction a été publiée en juin 2024.
- *Mise à jour continue*: les spécialités sur le site sont mises à jour au moins trois fois par mois (*voir Intro.2.11.2.*). Les rubriques "Positionnement" et autres sont régulièrement ajustées tout au long de l'année.

Version PDF

Le Répertoire peut être téléchargé en **version PDF**. Via la *page d'accueil du Répertoire*, vous pouvez télécharger :

- le **PDF de la version actuelle** du Répertoire, disponible avec ou sans spécialités, dans son intégralité ou par chapitre : allez sur la page d'accueil du Répertoire et cliquez sur *Le Répertoire en PDF (dernière version)*.
- les **archives PDF** des éditions à partir de 2005: allez sur la page d'accueil du Répertoire et cliquez sur *Archives (en PDF)*.

On peut trouver **l'application mobile du Répertoire** dans le Google Play Store (Android) et l'Apple Store (iOS) en cherchant "CBIP".

Objectif du Répertoire

L'objectif du Répertoire est de fournir aux professionnels de la santé des informations indépendantes sur les médicaments, utiles pour la pratique. L'objectif est de promouvoir l'**usage rationnel des médicaments**. Un usage rationnel implique que seuls les médicaments ayant fait l'objet d'études validées soient utilisés, et ce de façon appropriée (en fonction de leurs indications, contre-indications, posologie, interactions ...) et en tenant compte de leur coût. Il faut mentionner à ce propos la notion de "pharmacothérapie basée sur des preuves": il est important de savoir quelles sont les preuves concernant le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

L'Organisation mondiale de la Santé recommande, dans son guide "*Bien prescrire les médicaments*" de tenir compte des critères suivants lors de la prescription d'un médicament : **son efficacité, son innocuité, son adéquation pour le patient individuel** (entre autres contre-indications et forme pharmaceutique) et son coût. Il convient de prendre en compte le **prix** qu'il coûte à l'individu et celui qu'il coûte à la société. Pour cette raison, nous mentionnons dans le Répertoire les prix des différents conditionnements et leurs éventuelles conditions de remboursement. Des tableaux comparatifs des prix sont également disponibles, qu'on peut afficher en cliquant sur "par groupe" ou sur le symbole euro au niveau du conditionnement (*voir Intro.2.11.4.*).

Site web www.cbip.be

Dans le menu, le lien **Publications** permet d'accéder au Répertoire mais aussi à d'autres **publications du CBIP** :

- les **Folia** et les **Folia Dentistes**,
- les **Mises à jour Médicaments**: *voir aussi Intro.2.11.2.*,
- le **Formulaire de soins aux personnes âgées**: voir aussi
  - *Intro.2.12.*, concernant le symbole
  - *Intro.2.7.* et
  - *Intro.6.6.*
- la boîte à outils.

Sous le menu Publications, vous trouverez également, en format PDF, le **Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire** de la **BAPCOC** (la Commission belge de coordination de la politique antibiotique).
Dans le menu, le lien **Formations** permet d'accéder à l'**Auditorium**, notre plateforme d'apprentissage en ligne.
Sur la page d'accueil, sous le titre **Actualités**, s'affichent tous nos communiqués et tous nos articles.
Le **Weekly Folia**, notre newsletter hebdomadaire, propose chaque vendredi un récapitulatif des nouveaux articles publiés sur notre site web et vous tient informé·e des nouveaux e-learning et des actualités de nos partenaires (Minerva, AFMPS, …). **Pour vous abonner au Weelky Folia,** *cliquer ici***.** Le dernier vendredi du mois, tous les articles du mois sont regroupés dans un document PDF pratique à télécharger. Tous les articles Folia sont aussi consultables en ligne, regroupés par mois, sur la *page principale des Folia*.
Sur le site Web de la **section vétérinaire du CBIP** (*www.vetcompendium.be*, destiné aux médecins vétérinaires et aux pharmaciens) se trouvent les informations pharmacothérapeutiques concernant les médicaments à usage vétérinaire commercialisés en Belgique.

Auteurs

Le comité de rédaction rédige et est responsable du Répertoire Commenté des Médicaments.

Le Comité de rédaction est composé comme suit:

- Rédacteurs en chef: Prof. Dr T. Christiaens, Prof. Dr J.M. Maloteaux, Dr. E. Van Leeuwen et Prof . Dr. G. Faron
- Rédacteurs: A. Baitar, C. Bertrand, B. Bosier, L. Cuitte, C. Defrance, C. Denis, S. Desmaele, C. Devillers, E. Dhaenens, G. Goesaert, H. Habraken, L. Heremans, N. Mortier, S. Thooft, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, C. Veys

Le Comité de rédaction est assisté par les équipes Monitoring littérature (N. Mortier, A. Nonneman (WOREL)), Spécialités (L. Hamtiaux, I. Latour), Administration (C. De Smet, J. Neyt, M. Rymen), Informatique (O. Couneson, S. Dumon, J. Simon, C. Romain), Communication (F. Coppens), Traduction (V. Mortelmans, J. De Bie) et Direction (S. Brillon).

Les membres du Comité de rédaction ont signé une déclaration d'intérêts qu'ils sont tenus de confirmer annuellement. Les rédacteurs ne doivent avoir aucun intérêt dans le secteur pharmaceutique.

Remerciements aux experts

Lors de la révision annuelle, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts en chaque matière. Dans un souci de transparence générale et pour notre propre évaluation rédactionnelle, nous demandons aux experts de déclarer les intérêts qui pourraient mener à des conflits d'intérêt. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires pour cette édition du Répertoire: K. Allegaert, , J-F Baurain, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, D. Bijl, E. Bottiau, K. Boussery, S. Callens, P. Carillo-Santisteve, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Keyser, E. De Leenheer, G. De Loof, P. De Paepe,A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, J. Devulder, N. D'Haeze, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, B. Keymeulen, G. Laekeman, H. Lapeere, J. Lasudry, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, M. Ponchon, D. Reckelbus, H. Reychler, T. Roisin, S. Rottey, P. Schelstraete, J. Schoenen, S. Smet, J-P Thissen, B. Tombal, G. Top, G. T'Sjoen, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Daele, L. Vansnick, S. Van Wessel, M. Van Winckel, H. Verhelst, H. Verstraelen, K. Verstraete, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyns. Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu'un.

Le groupe de travail du Formulaire de soins aux personnes âgées (voir Intro 6.6 Médicaments chez la personne âgée – Formulaire de soins aux personnes âgées – Sélections 80+) est constitué des personnes suivantes: A. Dahmane, B. D'Hooghe, M. Hanset, B. Henkens, G. Mertens, D. N'Chweki, A. Parada, S. Valentin, J. Van Elsen, K. Venneman, E. Vincke, H. Warie. Nous les remercions pour leur participation à la mise à jour des sélections du Formulaire de soins aux personnes âgées.

Intro 2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire

Afin de faciliter un choix rationnel, les **spécialités pharmaceutiques disponibles en Belgique** sont regroupées dans le Répertoire en **vingt chapitres** sur base de leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques. Un chapitre comprend généralement plusieurs classes de médicaments.

Intro 2.1. Fondement scientifique du Répertoire

Voici ci-dessous quelques explications sur: les différentes rubriques du Répertoire, le contenu, la méthodologie suivie, et les spécialités. Nous renvoyons également à la *Méthodologie utilisée dans les publications du CBIP* que vous pouvez consulter sur www.cbip.be > A propos de nous > *Notre mission*.

Nous renvoyons également au module **e-learning "***Comment naviguer dans le Répertoire*".

Le CBIP suit systématiquement plusieurs sources de référence : un certain nombre de revues (notamment le *BMJ*, le *JAMA*, *The Lancet*, le *NEJM*), la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, certains journal clubs (tels que le *NEJM J Watch* et l'*ACP Journal Club*), les revues de l'ISDB et d'autres sources d'informations indépendantes sur les médicaments (p.ex. l'*Australian Prescriber*, le *Drug and Therapeutic Bulletin*, La Revue Prescrire, le *Geneesmiddelenbulletin*, *The Medical Letter*), les guides de pratique clinique d'un certain nombre d'organisations (telles que le *NHG*, le *NICE*). Les communiqués des autorités sanitaires (en particulier l'AFMPS et l'EMA) et les implications pratiques de leurs décisions sont également examinés.

Intro 2.2. La rubrique "Positionnement"

L'objectif de cette rubrique est de situer les médicaments du point de vue du CBIP et de faciliter un choix rationnel. Pour chaque classe de médicaments, cette rubrique mentionne les avantages et les inconvénients des différents médicaments.

Dans la mesure du possible, le CBIP se base sur des études randomisées et contrôlées correctement exécutées, en étant attentif à la sélection de la population étudiée et au choix de critères d'évaluation cliniquement pertinents (mortalité, morbidité, qualité de vie). En l'absence de telles études, il faut garder à l'esprit que les preuves à l'appui seront de moins bonne qualité; ceci est détaillé dans la rubrique "Positionnement".

Les messages de la rubrique "Positionnement" sont évalués en fonction d'autres sources EBM, en premier lieu les sources d'aide à la décision fondées sur des données probantes, le *BMJ Best Practice* et éventuellement aussi *DynaMed®*.

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter la "*Méthodologie utilisée dans les publications du CBIP*" sur www.cbip.be > A propos de nous > *Notre mission*.

La rubrique "Positionnement" discute parfois d'usages thérapeutiques qui ne figurent pas (encore) comme indications dans le RCP (usage hors notice ou *off-label*); lorsqu'une indication ne figurant pas dans le RCP est discutée, cela est mentionné explicitement [concernant la prescription *off-label* de médicaments, *voir Folia de décembre 2021*].

Certains médicaments ont un rapport bénéfice/risque nettement défavorable : cela est signalé explicitement dans le texte ou par la mention "*Posol* -- (rapport bénéfice/risque défavorable, voir rubrique "Positionnement")" en regard de la spécialité.

Le CBIP ne propose pas d'approche spécifique pour les médicaments à base de plantes [*voir Folia de juillet 2015*] ou homéopathiques [*voir Folia de novembre 2010*]: tout médicament, quelle que soit sa nature, doit être évalué en

fonction des preuves de son efficacité et de son innocuité, de sa qualité, de sa facilité d'utilisation et de son coût.

Intro 2.3. La rubrique "Indications (synthèse du RCP)"

Le Répertoire ne mentionne pas nécessairement toutes les indications figurant dans le RCP, d'où le titre de cette rubrique : « Indications (synthèse du RCP) ». L'objectif est de simplifier les informations fournies dans le chapitre « Indications thérapeutiques » du RCP.

Certains génériques n'ont pas toutes les indications du médicament de référence reprises dans leur RCP; le Répertoire n'en tient pas compte.

Dans la rubrique "Indications" du Répertoire ne figurent que des indications qui sont également mentionnées dans le RCP; le cas échéant, l'utilisation "*off-label*" est mentionnée dans la rubrique "Positionnement" (voir plus haut).

Intro 2.4. La rubrique "Contre-indications"

Les principales sources utilisées comme références pour les contre-indications reprises dans le Répertoire sont le *British National Formulary*, le *Martindale* et les principales contre-indications mentionnées dans le RCP. Pour les médicaments récemment commercialisés, nous nous appuyons sur les principales contre-indications dans le RCP. Les "contre-indications" et les "précautions particulières" (*voir Intro.2.9.*) sont souvent difficiles à distinguer et pour un même type de produit, ces informations sont parfois classées différemment d'un RCP à l'autre.

Dans certains RCP, l'administration concomitante de certains médicaments est mentionnée comme une contre-indication en raison du risque d'interaction. Les interactions ne sont pas systématiquement mentionnées comme contre-indications dans les RCP. Dans le Répertoire, nous avons choisi de ne pas mentionner ces interactions dans la rubrique contre-indications parce qu'elles ne sont pas systématiquement mentionnées comme contre-indications dans les différents RCP. La méthodologie concernant les interactions est expliquée dans *Intro.2.8.*

Dans la plupart des RCP, l'allergie à la substance active ou à d'autres substances du médicament est mentionnée comme contre-indication; ce n'est pas le cas dans le Répertoire.

- **L'insuffisance rénale comme contre-indication**
  - Dans la rubrique "Contre-indications" du Répertoire, l'insuffisance rénale (sévère) n'est mentionnée comme contre-indication que lorsque ceci est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP.
  - Un symbole est mentionné au niveau des spécialités dont la dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale, ou qui sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale, selon le RCP. En cas de divergence sur ce point entre les RCP de spécialités ayant le même principe actif, nous optons pour le symbole le plus prudent.
    - Le **symbole** signifie que le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale *sévère* (définie par une clairance de créatinine de 15 à 30 ml/min/1,73m^2).
    - Le **symbole** signifie que le RCP recommande déjà une réduction de la dose ou une contre-indication à partir d'une insuffisance rénale *modérée* (à partir d'une clairance de créatinine égale ou inférieure à 60 ml/min/1,73m^2), ou en cas d'insuffisance rénale en général sans en préciser le degré de sévérité.
    - En cas d'insuffisance rénale terminale (*ESRD ou End Stage Renal Disease*, définie par une clairance de créatinine inférieure à 15 ml/min/1,73m^2), il y a toujours des précautions particulières à prendre en relation avec la réduction de la dose ou les contre-indications: comme cela fait partie de la pratique spécialisée, cela n'est pas mentionné dans le Répertoire.
    - Les symboles sont attribués en fonction des informations contenues dans le RCP. Il convient de

noter que ces informations sont formulées différemment d'un RCP à l'autre, parfois de façon ambiguë. L'attribution des symboles mentionnés ci-dessus comporte donc parfois une part d'interprétation. Dans de nombreux cas, l'information du RCP ne correspond pas à ce que disent diverses sources à ce sujet; et d'une source à l'autre, les informations peuvent aussi diverger. **Note**: si le RCP ou des publications alertent sur un risque en cas d'insuffisance rénale sans contre-indication ou sans préconiser de réduction de dose, la rédaction peut décider de mettre un sigle rénal.

- **L'insuffisance hépatique comme contre-indication**
  - Dans la rubrique "Contre-indications" du Répertoire, l'atteinte hépatique n'est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP. Le terme "insuffisance hépatique" ou "insuffisance hépatique sévère" est généralement utilisé, selon ce que mentionne le RCP. En général, le RCP ne précise pas s'il s'agit d'une cirrhose.
  - Concernant spécifiquement la cirrhose en tant que contre-indication, des informations sont disponibles dans le chapitre "*Levercirrose*" du *Commentaren Medicatiebewaking* (Pays-Bas, payant). Commentaren Medicatiebewaking s'appuie à ce sujet sur le site Web *www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, qui peut être consulté gratuitement. Il convient de noter que cette évaluation néerlandaise n'a été faite que pour une partie des médicaments. Dans cette source, certains médicaments sont évalués comme "non sûrs" en cas de cirrhose, c'est-à-dire "à éviter", ce qui correspond à une contre-indication. Lorsque c'est le cas, ceci est signalé dans notre rubrique "Contre-indications", indépendamment de ce qui est indiqué dans le RCP.
  - Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique selon le RCP alors qu'il est considéré comme "sûr" en cas cirrhose selon l'évaluation néerlandaise. Dans ce cas, ceci est **explicitement** signalé dans notre rubrique "Contre-indications", indépendamment de ce qui est indiqué dans le RCP.

Intro 2.5. La rubrique "Effets indésirables"

Pour les principes généraux concernant les effets indésirables, et une information plus détaillée concernant certains d'entre eux, *voir Intro.6.2*.

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire? Seuls les principaux effets indésirables sont mentionnés dans le Répertoire: les effets fréquents et ceux qui ont un impact clinique important. Les principales sources utilisées sont le *Martindale*, le *British National Formulary*, le *Farmacotherapeutisch Kompas* et les RCP, ainsi que les mises en garde des autorités sanitaires, telles que l'Agence du médicament belge (AFMPS) et européenne (EMA). Pour les médicaments récemment commercialisés, nous nous basons sur les principaux effets indésirables dans les RCP. La rubrique effets indésirables tente l'exercice difficile d'être à la fois exhaustive et synthétique.

Pour plus de détails, il est nécessaire de consulter le RCP et d'autres sources.

Intro 2.6. La rubrique "Grossesse et allaitement"

Pour les principes généraux concernant l'utilisation de médicaments en période de grossesse et d'allaitement, *voir respectivement Intro.6.4.* et *Intro.6.5*.

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?

- *Concernant la grossesse*
  - Nous prenons en compte autant que possible les données se rapportant à l'être humain. Bien que les données de tératogénicité chez l'animal aient rarement une valeur prédictive pour l'humain, nous mentionnons néanmoins les problèmes très graves rencontrés chez l'animal lorsque nous ne disposons pas de suffisamment de données chez l'humain.
  - **Les problèmes les plus graves rencontrés chez l'humain sont mentionnés en gras.**

- Nous appliquons les critères suivants.
  - En cas de tératogénicité avérée, nous mentionnons que l'utilisation pendant la grossesse est *contre-indiquée* et nous reprenons aussi cette information dans la rubrique "Contre-indications".
  - En cas de suspicion d'un effet tératogène, de problèmes en période périnatale ou d'effets à long terme, nous mentionnons que l'utilisation en période de grossesse est déconseillée, et les risques pour la mère et l'enfant doivent être rigoureusement mis en balance avec le bénéfice escompté du traitement.
  - S'il n'y a pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant, nous écrivons: "Les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources)".
  - S'il n'est pas possible de se prononcer, nous écrivons: "Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations)".
- *Concernant l'allaitement*
  - Nous prenons en compte autant que possible les données se rapportant à l'être humain.
  - Nous indiquons pour quels médicaments un effet nocif a été prouvé ou est fortement suspecté. **Les problèmes les plus graves rencontrés chez l'humain sont mentionnés en gras.**
- Le **RCP** n'est pas systématiquement utilisé comme source primaire : une position défensive y est souvent adoptée (p.ex. "ne pas utiliser faute de données suffisantes") et, pour un même principe actif, les RCP des différentes spécialités émettent parfois des avis très différents pour un même problème (allant d'une contre-indication absolue à l'utilisation "si les bénéfices escomptés l'emportent sur le risque").
- Les **principales sources** utilisées sont des ouvrages de référence en matière de grossesse et d'allaitement: *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk (Briggs)* ainsi que le site Web du "*Bijwerkingencentrum Lareb*" (Pays-Bas) et le site Web du *CRAT (Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, France)*. Lorsqu'un médicament ne figure pas dans ces sources, soit parce qu'il n'est pas disponible, soit parce qu'il vient d'être commercialisé, le RCP sert de référence (le mot RCP est alors mentionné entre parenthèses).
- Dans le Répertoire, nous ne mentionnons pas encore de rubrique "Grossesse et allaitement" auprès de certains médicaments ou groupes de médicaments. Cela signifie que nous n'avons pas trouvé de données inquiétantes dans nos sources. Bien entendu, cela ne signifie pas que leur innocuité soit tout à fait certaine: tant les produits anciens que les produits récemment commercialisés sont souvent très peu documentés. Afin d'éviter toute ambiguïté, nous prévoyons d'inclure très prochainement une rubrique "Grossesse et allaitement" dans tous les groupes de médicaments.

Intro 2.7. La rubrique "Patients âgés"

- Dans le cadre de sa mise à jour 2025, une nouvelle rubrique intitulée "Patients âgés" a été ou sera ajoutée, dans certains chapitres, au fur et à mesure de la révision du Répertoire commenté des médicaments (fin prévue pour décembre 2025).
- Cette rubrique fournit des informations spécifiques sur l'utilisation, chez les personnes âgées, de médicaments issus de différentes classes thérapeutiques. Elle se concentre sur les médicaments les plus couramment prescrits en première ligne, ainsi que sur ceux présentant des risques particuliers pour cette population (adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale, marge thérapeutique/toxique étroite, effets anticholinergiques, inhibiteur ou inducteur puissant des enzymes CYP, ...).
- Certaines classes médicamenteuses d'usage moins courant n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique. L'absence de rubrique "Patients âgés" à leur sujet dans notre Répertoire ne signifie pas qu'il est inutile de faire preuve de prudence lors de leur utilisation chez les patients âgés.
- Les informations qui figurent dans ces rubriques sont principalement issues du "Formulaire de soins aux personnes âgées": *voir Intro.6.6.* pour plus de détails. Les sources de références sont identiques à celles du Répertoire (*voir Intro.2.1.*) auxquelles sont rajoutées 3 revues gériatriques : Age and Ageing , le *Journal of*

the American Medical Directors Association (JAMDA) et le *Journal of the American Geriatrics Society* (JAGS).

- Une fois l'ensemble des rubriques "Patients âgés" intégrées au répertoire (fin 2025), celles-ci seront revues annuellement dans le cadre du processus de révision du Répertoire commenté des médicaments.

Intro 2.8. La rubrique "Interactions"

Pour les principes généraux concernant les interactions, *voir Intro.6.3.*
Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?
Les rubriques "Interactions" du Répertoire reprennent aussi bien les interactions pharmacodynamiques que pharmacocinétiques.
Les interactions pharmacocinétiques concernent surtout les interactions au niveau du cytochrome P450 (CYP) et de la glycoprotéine P (P-gp). Outre les informations reprises dans les rubriques, les tableaux suivants sont également proposés:

- *Tableau Ic.* et *Le Tableau Ie.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des différentes isoenzymes CYP;
- *Tableau Id.* et *Le Tableau Ie.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp.
- Le *Tableau 2a. du point 2.1.2.1.1.* mentionne les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les antagonistes de la vitamine K.

Intro 2.8.1. Méthodologie: interactions pharmacodynamiques

Le *Stockley's Drug Interactions* et le *Stockley's Herbal Medicines Interactions* (pour les médicaments à base de plantes) sont utilisés comme sources principales. Pour les nouveaux médicaments qui ne figurent souvent pas encore dans les ouvrages de référence, et pour les médicaments spécifiques au marché belge, l'information s'appuie sur les interactions cliniquement pertinentes mentionnées dans le RCP.

Intro 2.8.2. Méthodologie: tableaux des interactions CYP et tableaux des interactions P-gp

Ces tableaux sont réalisés selon une méthodologie standardisée.

- **Substrats des CYP et de la P-gp**: ne sont repris dans ces tableaux que les substrats cités dans la dernière édition d'au moins une des sources suivantes: (1) *Stockley's Drug Interactions* et (2), pour les médicaments commercialisés avant 2022, *The Top 100 Drug Interactions*. Pour les nouveaux médicaments (portant le symbole ▼) et pour les médicaments spécifiques au marché belge, nos informations sont basées sur le RCP; les interactions mentionnées dans le RCP ne sont reprises que s'il existe des données provenant d'études *in vivo*, et non sur la base de données provenant d'études *in vitro*. Lorsque la spécialité n'est plus marquée par le symbole ▼, l'information du RCP est évaluée en fonction de l'information dans le *Stockley's Drug Interactions*.
- **Inhibiteurs et inducteurs des CYP et de la P-gp**: ne sont repris dans ces tableaux que les inhibiteurs et les inducteurs cités dans la dernière édition d'au moins deux des sources suivantes: (1) *Stockley's Drug Interactions*, (2), pour les médicaments commercialisés avant 2022, *The Top 100 Drug Interactions*, et (3) Commentaren Medicatiebewaking. Pour les nouveaux médicaments (portant le symbole ▼) et pour les médicaments spécifiques au marché belge, nos informations sont basées sur le RCP ; les interactions mentionnées dans le RCP ne sont reprises que s'il existe des données provenant d'études *in vivo*, et non sur la base de données provenant d'études *in vitro*. Lorsque la spécialité n'est plus marquée par le symbole ▼, l'information du RCP est évaluée en fonction de l'information dans le *Stockley's Drug Interactions* et le *Commentaren Medicatiebewaking*.
- Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs susceptibles de provoquer les interactions les plus pertinentes sur le plan clinique sont **indiqués en gras**. Cela ne signifie pas que les médicaments qui ne sont pas indiqués en gras ne peuvent pas provoquer des interactions significatives.
  - Les **substrats indiqués en gras** concernent une sélection de médicaments qui peuvent provoquer des effets indésirables graves lorsque leurs concentrations varient légèrement suite à l'utilisation concomitante d'un inhibiteur: *voir Intro.6.2.* pour les médicaments concernés.

- Les **inhibiteurs et les inducteurs CYP/P-gp indiqués en gras** sont les médicaments qui sont mentionnés dans au moins deux de nos sources comme des inhibiteurs ou inducteurs "puissants".
- Dans les tableaux des interactions, les prodrogues sont signalées par le mot "prodrogue" entre parenthèses. Les prodrogues sont des médicaments qui doivent être métabolisés en un métabolite actif pour exercer leur effet. Dans le cadre des interactions avec le système cytochrome P450 (CYP) par exemple, cela signifie que l'effet du médicament peut être potentialisé par un inducteur enzymatique (augmentation de la transformation en métabolite actif), et atténué par un inhibiteur enzymatique (diminution de la transformation en métabolite actif). Des exemples de prodrogues largement utilisées sont: le clopidogrel, la codéine, le tamoxifène et le prasugrel.

Malgré notre méthodologie standardisée, la décision de mentionner tel ou tel substrat, inducteur ou inhibiteur reste difficile. Les preuves concernant la pertinence clinique des interactions font souvent défaut et il existe parfois des divergences importantes entre les différentes sources.
Ce n'est pas parce qu'une interaction n'est pas mentionnée dans le Répertoire que tout risque d'interaction peut être exclu.

Intro 2.9. La rubrique "Précautions particulières"

- Dans cette rubrique, nous attirons l'attention, le cas échéant, sur des groupes de patients spécifiques, p.ex. les enfants, les patients présentant des troubles rénaux (*voir Intro.6.1.2.*) ou des troubles hépatiques (*voir Intro.6.1.3.*). On y mentionne également les mesures spécifiques à prendre dans l'intérêt du patient, telles que les contrôles sanguins ou les paramètres cliniques à surveiller. Il n'est pas toujours évident de déterminer si un problème doit être mentionné dans cette rubrique ou plutôt dans la rubrique "Contre-indications".
- Lorsque le RCP recommande une réduction de la dose ou formule une contre-indication en cas d'insuffisance rénale, ceci est signalé dans ce Répertoire au niveau des spécialités. Pour plus d'infos, *voir Intro.2.4.*

Intro 2.10. La rubrique "Posologie" ou "Administration et posologie"

Sauf mention contraire, les posologies reprises dans le Répertoire sont celles pour un adulte sans atteinte manifeste de la fonction rénale ou hépatique, et en l'absence d'interactions importantes.
Il s'agit souvent de la posologie qui figure dans le RCP. Cette posologie est toutefois évaluée en fonction des données de la littérature ou de la dernière édition de l'ouvrage de référence *Martindale*, ce qui explique les divergences qui peuvent parfois exister entre la posologie reprise dans le Répertoire et celle du RCP.
La sensibilité des organes cibles et le devenir du médicament dans l'organisme peuvent varier considérablement d'un sujet à l'autre: les posologies mentionnées sont donc des posologies moyennes qui doivent souvent être adaptées en fonction des caractéristiques du patient. *Voir Intro.6.1.* pour quelques conseils généraux sur l'adaptation de la posologie en fonction de l'âge, de certains états pathologiques, de prédispositions génétiques, et sur le monitoring des concentrations plasmatiques.
On ne mentionne pas la posologie des spécialités réservées à l'usage hospitalier ou à un usage spécialisé. Elle n'est pas non plus mentionnée pour les médicaments à usage externe, les sirops antitussifs, etc.
Lorsque cette rubrique fournit également des informations sur le mode et/ou le moment d'administration, elle est intitulée "Administration et posologie".
Certains médicaments ont un rapport bénéfice/risque nettement défavorable : cela est signalé explicitement dans le texte ou par la mention "*Posol* – (rapport bénéfice/risque défavorable, voir *rubrique "Positionnement"*).

Intro 2.11. Les spécialités

Intro 2.11.1. Quelles sont les spécialités, les dispositifs médicaux et les préparations magistrales répertoriés ?

Seuls les produits **autorisés ("enregistrés") en tant que médicaments et commercialisés en Belgique** sont inclus dans le Répertoire. Ces données sont extraites de la "Source Authentique des Médicaments" (SAM, via le *SAM viewer*). Les produits homéopathiques autorisés et commercialisés en Belgique (source: SAM) sont repris dans le

chapitre “Médicaments divers”: *voir 20.4*.
Les **dispositifs médicaux** suivants sont également repris: (1) les pansements actifs pour lesquels l'INAMI prévoit une intervention dans le cadre des plaies chroniques et, (2) les dispositifs intra-utérins (DIU) à base de cuivre.
En officine, on trouve aussi des produits qui ne sont pas enregistrés comme médicaments, tels que des compléments alimentaires et des produits cosmétiques, mais qui ressemblent parfois à des médicaments; ces produits ne sont pas repris dans ce Répertoire. Voir *Minerva 2021;20:66-8* pour lire la discussion sur les plantes sous forme de médicaments et de compléments alimentaires.
Les **préparations magistrales** ne sont mentionnées dans le Répertoire que lorsqu'il n'existe pas d'alternative adéquate sous forme de spécialité. Le *Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM)* est généralement utilisé comme référence lorsqu'une préparation magistrale est proposée dans ce Répertoire. Le *FTM* est édité par l'AFMPS et reprend des préparations magistrales validées en termes de préparation et de stabilité.

Intro 2.11.2. Mise à jour des informations sur les spécialités

Sur la page *Mises à jour médicaments* **(sous le menu Publications)** s'affichent par mois les nouveautés médicaments: nouveaux principes actifs et changements qui présentent un intérêt pour la médecine générale, concernant : les nouvelles indications, les remboursements, les arrêts de commercialisation, les indisponibilités à long terme et les indisponibilités critiques. Ces informations sont également reprises dans les Folia sous la rubrique "Nouveautés médicaments".
Sur cette même *page*, vous retrouverez chaque mois, en format PDF, les principaux changements concernant les spécialités figurant dans le Répertoire.
Note: si vous recherchez une **spécialité récemment commercialisée qui n'a pas encore été positionnée dans le Répertoire**, vous serez redirigé·e vers une page temporaire où vous pourrez consulter les informations concernant la composition, la forme pharmaceutique, le dosage, le prix, le cadre légal et les modalités de remboursement ainsi que le RCP et la notice, de la manière habituelle.

Intro 2.11.3. Le nom de spécialité

Comme **nom de spécialité**, le Répertoire mentionne la dénomination du médicament, sans ajouter le dosage ou la forme pharmaceutique. Des termes tels que “Retard” et “Forte” sont mentionnés au niveau des formes pharmaceutiques lorsqu'ils font partie de la dénomination officielle du médicament.

Intro 2.11.4. Affichage des spécialités "Par groupe", tableaux comparatifs des prix et codes

- Lorsque vous affichez les spécialités "**par groupe**" (cliquer sur le symbole au niveau du conditionnement), les spécialités sont classées par **groupe DCI** (DCI = dénomination commune internationale). Un groupe DCI comprend les spécialités qui contiennent un même principe actif (ou même combinaison de principes actifs), au même dosage et pour la même voie d'administration. Le cas échéant, nous précisons dans la barre gris foncé du groupe DCI l'indication (exemple: acide acétylsalicylique, bupropione), la fréquence d'administration (exemple: estradiol transdermique), le dosage (exemple: vaccins influenza) ou la composition (exemple: vaccins antipneumococciques).
- **Par groupe DCI**, un **tableau comparatif des prix des spécialités** peut être consulté.
  - **En passant le curseur sur le nom de spécialité**, on obtient des informations sur le numéro CTI-extended, le numéro CNK, le code ATC, la DDD (Defined Daily Dose) et la DDU (*Defined Dose Unit*), et on peut voir s'il s'agit d'un “grand conditionnement” ou si la spécialité est soumise à la tarification par unité pour les patients résidant en MRS (*voir aussi Intro.5.*). Pour plus d'informations sur les notions de CTI-extended, CNK et code ATC, voir le *glossaire sur Pharmastatut.be*. Pour plus d'informations sur la DDD et la DDU, *voir Folia d'avril 2006*.
  - La mention “**no switch**” signifie qu'il est préférable d'éviter de passer d'une spécialité à une autre (p.ex. dans le cas de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, *voir Intro.6.2.*). La mention “**no DCI**” signifie qu'il est déconseillé de prescrire le médicament en DCI (comme p.ex. la contraception multiphasique). En survolant les mentions avec le curseur, on obtient plus

d'informations sur le motif. Concernant la prescription en DCI, *voir Intro.3.*

- Les données suivantes sont affichées en colonnes:
  - "**prix public**": le prix public complet du conditionnement.
  - "**ticket modérateur**": ticket modérateur pour les personnes bénéficiant d'une intervention régulière. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le ticket modérateur pour les bénéficiaires d'une intervention majorée.
  - "**index public**": il s'agit du rapport entre le prix public par unité (p.ex. par comprimé) d'une spécialité et le prix public par unité de la spécialité la moins chère. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le "**prix unitaire public**", qui est le prix (en centimes d'euro) par unité.
  - "**index ticket modérateur**": il s'agit du rapport entre le ticket modérateur par unité (p.ex. par comprimé) d'une spécialité et le ticket modérateur par unité de la spécialité la moins chère. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère. En cliquant sur les flèches en rectangle (), vous affichez le "**prix unitaire ticket modérateur**", c'est-à-dire le ticket modérateur (en centimes d'euro) par unité.
  - Dans les **environnements de délivrance "ambulatoire", "hôpital" et "MRPA/MRS"** s'affiche aussi le **prix par unité de tarification** correspondant à l'environnement de délivrance sélectionné.

Intro 2.11.5. Le nom de firme

Le **nom de firme** est celui de la firme titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui est responsable de l'information. Le nom de firme est toujours mentionné entre parenthèses à côté du nom de spécialité. Lorsqu'il s'agit d'une firme étrangère, c'est le nom du distributeur belge ou du représentant local qui est mentionné. S'il n'y a pas de point de contact en Belgique, c'est la firme étrangère qui est mentionnée.

Intro 2.11.6. La composition en principes actifs, le dosage et les excipients à effet notoire

La **composition en principes actifs** est indiquée pour chaque spécialité. La version française de la Dénomination Commune Internationale (DCI, *International Non-Proprietary Name* ou INN) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est utilisée lorsque celle-ci est disponible.
Le **dosage du médicament** est la quantité de principe actif par unité. Une molécule peut être disponible sous forme de sel, d'ester ou d'un autre dérivé. Lorsque le **dosage mentionné du médicament** (la quantité de principe actif par unité) se rapporte à la molécule entière (p.ex. sel ou ester), la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire après une virgule, p.ex. "morphine, sulfate". Lorsque le dosage mentionné du médicament se rapporte uniquement à la composante active de la molécule, la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire entre parenthèses, p.ex. "naloxone (chlorhydrate)".
Les **excipients à effet notoire** sont des excipients dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (voir le *site web de l'AFMPS*, le *site web de l'EMA* et la *liste de l'EMA des excipients à effet notoire* pour plus de détails). Il s'agit notamment de certains colorants ou agents conservateurs, de l'éthanol, de l'aspartame et du gluten. Lors du passage d'une spécialité à une autre (*voir Intro.3.*), il est utile de contrôler la présence de colorants ou de conservateurs en cas de prescription à des patients ayant des antécédents d'allergie, la présence d'aspartame chez les patients atteints de phénylcétonurie, la présence de fructose, de saccharose et/ou de sorbitol chez les patients atteints d'une intolérance héréditaire au fructose, ou la présence de gluten chez les patients atteints d'une maladie cœliaque.
Les excipients sont toujours mentionnés dans le RCP. Dans le Répertoire, les excipients allergisants contenus dans les vaccins et les agents conservateurs contenus dans les médicaments ophtalmologiques sont mentionnés au niveau des spécialités, et mis à jour annuellement. Pour les préparations effervescentes, les rubriques "Précautions particulières" signalent la présence de sodium et les problèmes que la teneur en sodium peut éventuellement poser chez les patients sous régime hyposodé strict. *Voir Folia de mai 2023*, concernant le signal d'une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation prolongée de médicaments à haute teneur en sodium.

Intro 2.11.7. Les voies d'administration et les formes pharmaceutiques

Les voies d'administration et les formes pharmaceutiques sont mentionnées en fonction des données provenant du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Nous utilisons les termes normalisés de l'EDQM (*European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare*) ou des termes dérivés. Les termes normalisés et leur définition peuvent être consultés sur *https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index*.
Un certain nombre de termes utilisés dans le Répertoire sont expliqués ci-dessous (voir aussi la liste des abréviations dans *Intro.2.13*.).

- **Concernant la sécabilité des comprimés:**
  - Les **comprimés** *sécables quantitativement* **(séc. quantit.)** présentent une ligne de sécabilité permettant de diviser les comprimés en doses égales.
  - Les **comprimés** *sécables non quantitativement* **(séc. non quantit.)** présentent une ligne de sécabilité permettant de diviser les comprimés uniquement pour faciliter la prise. Dans ce cas, l'étude de sécabilité n'a pas été effectuée ou n'a pas pu montrer que la dose pouvait être réduite de moitié avec exactitude.
  - Lorsque nous reprenons uniquement la mention **(séc.)**, cela signifie que les comprimés présentent une ligne de sécabilité mais que sa fonction n'est pas décrite dans le RCP ou la notice et que la firme ne nous a pas (encore) transmis l'information à ce sujet.
  - Il existe sur le marché des dispositifs (coupe-comprimés) facilitant la division des comprimés.
- Les **comprimés** *dispersibles* **(disp.) et** *solubles* **(sol.)** se désagrègent dans l'eau en formant respectivement une suspension ou une solution. Toutefois, dans la plupart des cas, ces comprimés peuvent aussi être simplement avalés, contrairement aux *comprimés effervescents* (compr. efferv.) qui doivent toujours être dissous dans de l'eau.
- Les **comprimés** *orodispersibles* **(orodisp.)** se dissolvent rapidement dans la bouche sous l'action de la salive, et sont ensuite avalés. Cela correspond aux termes tels que "instant", "comprimé fondant" etc., parfois utilisés par les firmes.
- Les *voies buccale, sublinguale, gingivale et oromuqueuse :*
  - L'administration par voie *buccale* (bucc.) vise un effet systémique, l'administration se faisant dans la cavité buccale entre les gencives et la joue.
  - L'administration par voie *sublinguale* (subling.) vise un effet systémique, l'administration se faisant sous la langue.
  - L'administration par voie *gingivale* (gingiv.) vise un effet local, l'administration se faisant au niveau des gencives.
  - L'administration par voie *oromuqueuse* (oromuq.) vise un effet local ou systémique, l'administration se faisant au niveau de la muqueuse buccale. Le terme *oromuqueux* est uniquement utilisé lorsque des termes plus spécifiques (tels que sublingual, gingival, buccal) ne sont pas d'application et qu'il ne s'agit pas d'une administration orale classique (avec déglutition).
- Les **comprimés** *pelliculés* **(compr. pellic.) et** *enrobés* **(compr. enr.)** sont des comprimés sans libération modifiée dont l'enrobage facilite la déglutition. Les comprimés pelliculés sont couverts d'une mince pellicule de film polymérique, les comprimés enrobés ont un enrobage plus épais constitué de sucre ou de cire. Ne pas confondre ces termes avec le terme *gastro-résistant (gastro-résist.)*, par lequel on désigne les formes galéniques empêchant l'altération du principe actif par les sucs gastriques.
- Les termes de *libération prolongée* **(lib. prol.) et** *libération modifiée* **(lib. modif.)** sont des spécifications de certaines formes pharmaceutiques (entre autres des formes orales solides, des collyres et des formes injectables). Ces termes sont utilisés pour indiquer la *libération modifiée* du principe actif. Le Répertoire reprend les termes qui sont utilisés dans les RCP. Le terme de *libération prolongée* signifie, selon la définition EDQM, que le principe actif est libéré plus lentement que d'habitude. Le terme de libération modifiée est un terme plus général utilisé pour signaler une modification dans la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du principe actif; ce terme n'est utilisé que lorsque les termes plus spécifiques de *gastro-résistant* ou de *libération prolongée* ne sont pas d'application.

Intro 2.11.8. Mentions “stupéfiant” et “assimilé aux stupéfiants”

La mention **“stupéfiant”** est utilisée pour désigner les spécialités soumises à la réglementation des stupéfiants. La mention **“assimilé aux stupéfiants”** est utilisée lorsqu'une réglementation similaire à celle des stupéfiants est en vigueur.
Pour les spécialités portant la mention « stupéfiant » ou « assimilé aux stupéfiants », le dosage et le volume ou le nombre d'unités d'utilisation doivent être écrits en toutes lettres sur la prescription non électronique. Cette obligation ne vaut pas en cas de prescription électronique.

Intro 2.11.9. Mentions “importation parallèle” et “distribution parallèle”

Un certain nombre de médicaments est distribué en Belgique sous la même dénomination par des firmes différentes. Cette pratique est autorisée suite à la libre circulation des marchandises au niveau européen. Les mentions **“importation parallèle”** (*voir site Web de l'AFMPS*) et **“distribution parallèle”** (*voir site Web de l'EMA*) sont reprises au niveau de ces spécialités.
La distinction entre l'importation parallèle et la distribution parallèle réside uniquement dans la procédure appliquée pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM): procédure nationale pour les importations parallèles, procédure centralisée européenne pour la distribution parallèle.

Intro 2.11.10. Mention “médicament orphelin”

“Médicament orphelin” signifie qu'il s'agit d'un médicament ayant reçu le statut de médicament orphelin par l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) (voir *site Web de la Commission européenne* pour leur liste mise à jour). Ces mentions sont mises à jour sur le site Web du CBIP une fois par an, vers le mois de décembre.
Le statut de “médicament orphelin” peut être accordé lorsque le médicament est utilisé dans le cadre d'une maladie grave et rare, telle que définie par l'*EMA*.
Les médicaments orphelins ont une procédure d'enregistrement spécifique qui comporte un certain nombre d'incitants pour les entreprises, afin de stimuler le développement de médicaments pour des maladies rares [*voir Folia d'octobre 2007*et site *Web de l'EMA*].
Il existe aussi des médicaments qui ont obtenu le statut de médicament orphelin auprès des autorités belges. Ces médicaments sont également mentionnés sur le site Web du CBIP.
La plupart des médicaments orphelins sont remboursés en Belgique selon le chapitre IV ou VIII (contrôle *a priori*, *voir Intro.5.*). Modalités de remboursement et notions “prescrire bon marché” et “délivrance d'une spécialité appartenant au groupe des médicaments ‘les moins chers”).

Intro 2.11.11. Dopage dans le sport

Dans le cadre du **dopage** dans le sport, la liste de l'AMA (Agence Mondiale Antidopage; *www.wada-ama.org*) reprend les substances et les méthodes interdites. Cette liste est mise à jour chaque année. Dans le Répertoire, deux symboles sont utilisés en ce qui concerne les médicaments et le dopage.

- Le symbole Ⓓ est utilisé pour (1) les spécialités qui sont toujours interdites (que ce soit dans le cadre ou non d'une compétition, et ce dans tous les sports), (2) les spécialités qui ne sont interdites que dans le cadre d'une compétition, et (3) les spécialités qui ne sont interdites que dans certains sports.
  - Les sportifs d'élite sont tenus de demander de manière proactive une “Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques” (AUT) lorsqu'ils doivent utiliser un tel médicament pour des raisons médicales.
  - Les sportifs qui ne sont pas des sportifs d'élite peuvent soumettre préalablement une demande d'AUT, ainsi qu'après un contrôle antidopage (rétroactivement), mais si la demande est refusée, une procédure disciplinaire peut être ouverte.
  - Passer le curseur sur les symboles de dopage pour afficher plus de détails.
- Le symbole ⓓ est utilisé pour (1) les spécialités à base de codéine ou d'éthylmorphine (qui peuvent entraîner un contrôle positif pour la morphine), (2) les spécialités à base de corticostéroïdes qui ne sont pas administrées par voie orale, injectable ou rectale, (3) les spécialités à base d'adrénaline en association

à des anesthésiques et (4) les spécialités à base de salbutamol, salmétérol, formotérol et vilantérol administrés par inhalation. Ces médicaments avec le symbole ⓓ ne sont pas interdits, mais peuvent toutefois donner un résultat positif au contrôle antidopage. Leur utilisation doit être signalée au médecin contrôleur.

- En cas de contrôle antidopage, il est recommandé aux sportifs de noter systématiquement sur le formulaire de contrôle antidopage tous les médicaments et compléments alimentaires qu'ils ont pris durant les 7 jours précédant le contrôle.
- Pour plus de détails, nous renvoyons aux sites Web antidopage de la Communauté française (*www.dopage.be*) et de la Communauté flamande (*www.dopingvrij.vlaanderen.be*).

Intro 2.11.12. Broyer un médicament

Chez les patients alimentés par sonde et les patients qui présentent des problèmes de déglutition, il peut être nécessaire **de broyer les médicaments**. Ceci peut entraîner des problèmes de biodisponibilité du médicament. C'est pourquoi les médicaments à libération prolongée, par exemple, ne doivent pas être broyés. Des informations plus détaillées sur les problèmes pouvant survenir à cette occasion peuvent parfois être trouvées dans le RCP. Des conseils pratiques par produit sont proposés su *https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches* (en néerlandais, initiative de la *Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers*).

Intro 2.11.13. Consulter le RCP ou la notice

Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP, ancienne "notice scientifique") et la **notice pour le public** peuvent être consultés via notre site Web.

- Pour les **médicaments autorisés selon la « procédure centralisée »**, une "grande gélule bleue" () s'affiche au niveau de la spécialité : en cliquant dessus, vous accédez au RCP et à la notice pour le public, regroupés dans un seul document. Les *médicaments autorisés selon la « procédure centralisée »* sont ceux dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). **Attention !** Pour de nombreuses spécialités, ce document unique contient, l'un après l'autre, les RCP de différents dosages ou de différentes formes pharmaceutiques. C'est la même chose pour les notices destinées au public, qui se trouvent tout en bas du document. Les différents dosages/formes pharmaceutiques n'ont pas nécessairement les mêmes indications ni le même groupe cible. Il est également possible que certains dosages/formes pharmaceutiques mentionnés dans le document ne soient pas commercialisés en Belgique.
- Pour **tous les autres médicaments** deux symboles s'affichent au niveau de la spécialité : une "grande gélule bleue" () et une "petite gélule bleue" (), qui permettent d'accéder respectivement au RCP et à la notice pour le public. Il s'agit des *médicaments autorisés selon la procédure nationale* (AFMPS) et les *médicaments autorisés selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle* (EMA).

L'accès aux RCP et aux notices pour le public est rendu possible grâce à une collaboration avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Intro 2.11.14. Médicaments indisponibles

- En Belgique, les titulaires de l'AMM sont obligés de notifier à l'AFMPS via PharmaStatut les médicaments qui sont temporairement indisponibles et ceux dont la commercialisation est arrêtée (indisponibilité définitive). La liste des médicaments temporairement et définitivement indisponibles peut être consultée sur *pharmastatut.be*.
- Sur notre site Web, les conditionnements pour lesquels une **indisponibilité temporaire** a été signalée à l'AFMPS par le titulaire de l'AMM sont affichés en grisé et indiqués par le symbole . En survolant le symbole avec le curseur, une date de retour probable, un motif d'indisponibilité ainsi que son impact dans la pratique sont indiqués (source: AFMPS).
- Les noms des spécialités dont la commercialisation a été **arrêtée définitivement** continueront à s'afficher dans les résultats d'une recherche sur le site pendant un an, avec renvoi vers une alternative (même voie

d'administration, même dosage et forme pharmaceutique similaire) lorsqu'elle existe. Lorsque l'arrêt de commercialisation concerne uniquement certains dosages, formes pharmaceutiques ou tailles de conditionnement, ceux-ci restent mentionnés pendant un an sous la spécialité concernée.

- Les arrêts et indisponibilités temporaires de commercialisation **ayant un impact important** (aucune alternative disponible) sont signalés sur la page "Mises à jour médicaments" (sous le menu Publications sur la page d'accueil) et dans la rubrique "Nouveautés médicaments" des Folia.
- Un médicament qui n'est pas ou plus disponible sur le marché belge, temporairement indisponible ou en indisponibilité de longue durée, peut être importé de l'étranger (*voir Intro.2.11.15.*).
- Le pharmacien est autorisé à substituer un médicament en cas d'indisponibilité notifiée et publiée sur le site de l'AFMPS (*pharmastatut.be*), sans l'accord préalable du prescripteur. Par "indisponibilité", on entend: les médicaments temporairement indisponibles (symbole sur notre site web) et les médicaments dont la commercialisation a été arrêtée définitivement. Il existe quelques exceptions. Pour plus d'informations, *voir Folia d'octobre 2022*.

Intro 2.11.15. Importation de médicaments indisponibles en Belgique et médicaments bénéficiant d'une dérogation

Médicaments pour lesquels une déclaration du médecin est obligatoire

Un médicament peut être importé lorsqu'il n'est pas (ou plus) disponible sur le marché belge ou en cas d'indisponibilité temporaire, et lorsque que la firme ne bénéficie pas d'une dérogation (voir ci-dessous), sauf si le médicament a été suspendu ou interdit pour des raisons de santé publique.

Le coût pour le patient peut toutefois être beaucoup plus élevé; il est préférable que le médecin et le pharmacien en informent le patient à l'avance.

- **Procédure pour le médecin**
  - Le prescripteur doit rédiger une **prescription au nom du patient** et déclarer que le patient ne peut pas être traité de manière adéquate avec les médicaments autorisés en Belgique. Cette déclaration doit être faite dans un document prévu à cet effet: la *déclaration du médecin*. La déclaration peut être rédigée pour une durée de traitement d'un an maximum.
  - La déclaration du médecin doit aussi être rédigée pour l'importation en cas d'indisponibilité de médicaments autorisés, même si le document précise seulement « un médicament pour lequel aucune autorisation de mise sur le marché en Belgique n'a été octroyée » (le texte de la déclaration ne doit pas être adapté par le prescripteur).
  - Le médicament peut être prescrit sous le nom de la spécialité ou en DCI.
- **Procédure pour le pharmacien**
  - Le pharmacien ne peut délivrer une spécialité en provenance de l'étranger (qui est enregistrée dans le pays d'origine) que s'il dispose de la prescription et de la déclaration du médecin. La déclaration du médecin doit être conservée pendant dix ans.
  - Pour les stupéfiants et les substances psychotropes, une autorisation d'importation est également requise, qui doit être demandée au préalable par le pharmacien à la *Team Stupéfiants de l'AFMPS*; une copie de la déclaration du médecin doit être jointe à la demande.
  - Dans une officine ouverte au public, le pharmacien ne peut constituer une réserve qu'en fonction de la durée du traitement prévue pour le patient concerné (max. un an). Un pharmacien hospitalier peut toutefois constituer une réserve pour un groupe de patients se trouvant sous la responsabilité directe du médecin spécialiste, moyennant une demande écrite et une déclaration du médecin.
- **Remboursement**
  - En général, aucun remboursement n'est prévu.
  - Un médicament essentiel pour une maladie rare, pour lequel aucune alternative n'est autorisée en Belgique, peut être inclus dans le chapitre IVbis: cela permet un remboursement, sous certaines conditions, après accord du médecin-conseil de l'organisme assureur. Une version actuelle de cette liste peut être consultée sur le *site Web de l'INAMI*. Pour plus de détails sur le chapitre IVbis, *cliquez ici*.

Médicaments bénéficiant d'une "dérogation"

En cas d'indisponibilité d'un médicament autorisé en Belgique, l'AFMPS peut accorder une dérogation à la firme dans le but d'importer, sous sa propre responsabilité, un médicament indisponible en Belgique et de le commercialiser pendant une période de 2 ans maximum, éventuellement renouvelable. Si la dérogation est accordée, les modalités de remboursement de la spécialité belge restent d'application pour le produit importé. Les frais de transport sont toujours à charge de la firme. Vous pouvez retrouver les médicaments bénéficiant d'une dérogation sur *pharmastatut.be* > Médicaments indisponibles: Consulter la liste complète > sélectionner "Importation possible par la firme" dans le champ "Impact". Les médicaments pour lesquels la firme a obtenu une dérogation sont signalés sur notre site par le symbole .

Intro 2.11.16. Prix, "environnements de délivrance", mention "U.H.". et mention des catégories et conditions de remboursement dans le Répertoire

Intro 2.11.16.1. Prix

Le **prix** mentionné est le prix public maximum fixé par le SPF Économie.

Pour les médicaments à usage hospitalier (symbole "U.H."), le Répertoire mentionne un *prix approximatif* par conditionnement. Il s'agit du "prix ex-usine" + 6 % de TVA. Afin d'attirer l'attention sur le fait que ce prix n'a qu'une valeur approximative, celui-ci est mentionné entre crochets et en italique. Le prix qui sera effectivement facturé au patient et à l'INAMI dépend de divers facteurs (p.ex. médicament inclus ou non dans le forfait). En mentionnant ce prix approximatif, le CBIP souhaite informer et sensibiliser le prescripteur et le pharmacien au sujet du coût parfois très élevé de certains médicaments à usage hospitalier.

Intro 2.11.16.2. Environnements de délivrance "publique", "hôpital", "ambulatoire" et "MRPA/MRS"

Dans la liste déroulante de la barre de navigation du Répertoire en haut à droite, on peut choisir entre 4 "environnements de délivrance":

- **"publique" (P)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables dans les officines publiques. Pour les spécialités à U.H. (*voir Intro.2.11.16.3.*), seuls les plus petits conditionnements sont mentionnés. dans cet environnement et leurs conditions de remboursement ne peuvent pas être consultées.
- **"hôpital" (H)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables aux patients hospitalisés. Pour les spécialités à U.H. (*voir Intro.2.11.16.3.*), tous les conditionnements sont mentionnés et les conditions de remboursement peuvent être consultées.
- **"ambulatoire" (A)**: affiche les prix et les modalités de remboursement dans le contexte des soins ambulatoires à l'hôpital. Pour les spécialités à U.H. (voir *voir Intro.2.11.16.3.*), tous les conditionnements sont mentionnés et les conditions de remboursement peuvent être consultées.
- **"MRPA/MRS" (R)**: affiche les prix et les modalités de remboursement applicables aux personnes âgées en maison de repos et de soins. Pour les spécialités à U.H. (*voir Intro.2.11.16.3.*), tous les conditionnements sont mentionnés.

Voir aussi le *communiqué "Bon à savoir" du 20/06/2019*.

Intro 2.11.16.3. Mention "U.H." (usage hospitalier)

"**U.H.**" (usage hospitalier) indique que la spécialité n'a pas de prix public et est en principe utilisée uniquement en milieu hospitalier. Certains de ces médicaments sont uniquement délivrables par les pharmacies hospitalières. Cependant, la mention U.H. ne signifie pas nécessairement que la spécialité ne peut pas être délivrée en pharmacie publique. Pour le savoir, vous pouvez consulter le *SAM viewer* (recherchez par nom de marque, puis regardez dans l'onglet Admin, sous Modalités de délivrances particulières).

Quels conditionnements sont mentionnés sur notre site Web pour les spécialités U.H.?

- Environnement de délivrance "publique": seul le plus petit conditionnement est mentionné.
- Environnements de délivrance "hôpital", "ambulatoire" ou "MRPA/MRS": tous les conditionnements.

Comment consulter les conditions de remboursement des spécialités U.H. sur notre site Web?
Sélectionnez l'environnement de délivrance "hôpital" ou "ambulatoire".
Concernant les "environnements de délivrance", *voir Intro.2.11.16.2.*

Intro 2.11.16.4. Mention des catégories de remboursement et des conditions de remboursement dans le Répertoire

Dans le Répertoire, la catégorie de remboursement est mentionnée en regard de chaque conditionnement remboursé.

- Il existe 7 catégories de remboursement pour les spécialités: A, B, C, Cs , Cx, Fa et Fb (*voir Intro.5.* pour plus d'explications). Pour des raisons typographiques, des minuscules a, b, c sont utilisées dans les chapitres du Répertoire.
- Pour les médicaments à usage hospitalier, signalés par la mention "U.H.", la catégorie de remboursement apparaît seulement dans les environnements de délivrance "hôpital" et "ambulatoire" (*voir Intro.2.11.16.2.*).
- Les catégories de remboursement Fa et Fb ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier pour l'instant et apparaissent seulement dans le Répertoire dans les environnements de délivrance "hôpital" et "ambulatoire" (*voir Intro.2.11.16.2.*).

En pointant le curseur sur la catégorie de remboursement, vous pouvez afficher le ticket modérateur, voir si le remboursement est temporaire (art. 111) et si la spécialité est incluse dans le forfait hospitalier.
Dans le Répertoire, la lettre qui indique la catégorie de remboursement peut être:

- suivie du **signe** ! : remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. uniquement après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur (contrôle *a priori*); pour certaines de ces spécialités, il suffit que le médecin traitant mentionne sur la prescription "tiers payant applicable"
- suivie du **signe** ‼ : remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil, mais avec possibilité d'un contrôle *a posteriori*;
- remplacée par ou suivie de la **lettre J**:
  - Pour les contraceptifs, la lettre J signifie qu'une intervention spéciale (qui s'élève à 3 euro par mois maximum) est prévue dans le prix pour les personnes de moins de 25 ans et, sans limite d'âge, pour les *personnes bénéficiaires de "l'intervention majorée"*. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
  - Lorsqu'il s'agit d'une "pilule du lendemain", la lettre J signifie qu'il y a une intervention spéciale (qui s'élève à 9 euro par boîte maximum) pour toutes les personnes, sans limite d'âge. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
- remplacée par ou suivie des **lettres aJ**:
  - Pour les contraceptifs, les lettres aJ signifient que le contraceptif est gratuit pour les personnes de moins de 25 ans, et, sans limite d'âge, pour les *personnes bénéficiaires de "l'intervention majorée"*. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
  - Lorsqu'il s'agit d'une "pilule du lendemain", les lettres aJ signifient qu'elle est gratuite pour toutes les personnes, sans limite d'âge. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
- remplacée par la **lettre h**: la spécialité n'est remboursée qu'en milieu hospitalier;

Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II, IV ou VIII peuvent être affichées en cliquant sur le symbole ! ou ‼. Pour afficher les conditions de remboursement des médicaments U.H., sélectionnez l'environnement de délivrance "hôpital" ou "ambulatoire" (*voir Intro.2.11.16.2.*).
Sur le même écran se trouve un lien vers le formulaire réglementaire de demande de remboursement, lorsque celui-ci est prévu par l'INAMI. La plupart des logiciels médicaux permettent d'introduire les demandes concernant le chapitre IV ou VIII sous format électronique via CIVARS ou via leur propre module intégré pour médecins; pour la plupart des spécialités pharmaceutiques uniquement remboursées en milieu hospitalier, la procédure de demande électronique est même obligatoire.

Intro 2.12. Symboles utilisés au niveau des spécialités dans le Répertoire

Prescription (*voir aussi Intro.4.***)**

R/ Soumis à prescription
(R/) Sur prescription ou “sur demande écrite du patient”

Remboursement
a, b, c, cs, cx, Fa, Fb: pour plus d’explications sur ces catégories de remboursement, *voir Intro.5.*

Remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. moyennant l’autorisation du médecin-conseil de l’organisme assureur, soit via contrôle *a priori*, soit en mentionnant “tiers payant applicable” pour certains médicaments (*voir Intro.2.11.16.4.*).

Remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil de l’organisme assureur, mais avec contrôle *a posteriori* (*voir Intro.2.11.16.4.*).

J et aJ Intervention spéciale de l’INAMI pour les contraceptifs et la pilule du lendemain (*voir Intro.2.11.16.4.*)

h Uniquement remboursé en contexte hospitalier (*voir Intro.2.11.16.4.*)

T Remboursement temporaire (art. 111), reposant sur un accord entre la firme pharmaceutique et les autorités publiques. Le remboursement temporaire peut être accordé pour un maximum de 3 ans avec des prolongations possibles suite à des évaluations intermédiaires. Pour le patient, le fait qu'un médicament ne soit remboursé que temporairement n'a pas de conséquence directe, si ce n’est que le remboursement peut être interrompu.

Médicament “bon marché” (pour plus d’explications,*voir Intro.5.*)

Médicament n’appartenant pas à la catégorie des médicaments “bon marché” (pour plus d’explications, *voir Intro.5.*)

Pharmacovigilance
▼ Médicament pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables (pour plus d’explications, *voir Intro.6.2.1.*)
▼ Médicament pour lequel des “activités additionnelles de minimisation des risques” sont requises (pour plus d’explications, *voir Intro.6.2.1.*)

Dopage
Ⓓ Produit relevant de la liste AMA des substances interdites dans le sport (pour plus d’explications, *voir Intro.2.11.11.*)
ⓓ Produit qui n’est pas interdit mais qui peut donner un résultat positif au contrôle antidopage (pour plus d’explications,*voir Intro.2.11.11.*

Insuffisance rénale
Réduction de la dose ou contre-indication en cas d’insuffisance rénale sévère (pour plus d’explications, *voir Intro.2.4.*)
Réduction de la dose ou contre-indication déjà à partir d’une insuffisance rénale modérée (pour plus d’explications, *voir Intro.2.4.*)

Indisponibilité temporaire (pour plus d’explications *voir Intro.2.11.14.*).

médicament pour lequel la firme a obtenu une "dérogation" (*voir Intro.2.11.15.*).

RCP et notice

Lien vers le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Dans le cas des médicaments autorisés selon la procédure centralisée, ce document contient également la notice pour le public. *Voir Intro.2.11.13.*

Lien vers la notice pour le public (uniquement pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale et les médicaments autorisés selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle). *Voir Intro.2.11.13.*

Divers

Vers l'affichage "par groupe"/ comparaison des prix (*voir Intro.2.11.4.*)

Sélection du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées: pour plus d'explications concernant les médicaments pour personnes âgées (80+), voir *https://www.cbip.be/fr/olderadultsmeds*

Intro 2.13. Abréviations utilisées dans les publications du CBIP

Certains termes sont expliqués dans *Intro.2.11.7.*

alc. = *alcoolique*	i.ventr. = *intraventriculaire*
amp. = *ampoule*	i.vésic. = *intravésical*
anti-Xa = *anti-facteur Xa*	i.vitr. = *intravitréen*
applic. = *applicateur*	laryngophar. = *laryngopharyngé*
auric. = *auriculaire*	lib. = *libération ou libéré*
bucc. = *buccal*	liq. = *liquide*
buv. = *buvable*	m = *mois*
caps. = *capsule*	max. = *maximum*
cart. = *cartouche*	médic. = *médicamenteux*
compr. = *comprimé*	modif. = *modifié*
cons. = *conservateur*	(M)U(I) = *(million) unité (internationale)*
cut. = *cutané*	nas. = *nasal*
dent. = *dentaire*	nébul. = *nébuliseur*
disp. = *dispersible*	opht. = *ophtalmique*
dos. = *dose*	or. = *oral*
efferv. = *effervescent*	orodisp. = *orodispersible*
émuls. = *émulsion*	oromuq. = *oromuqueux*
endocerv. = *endocervical*	orophar. = *oropharyngé*
endotrach. = *endotrachéobronchique*	p.artic. = *périarticulaire*
enr. = *enrobé*	past. = *pastille*
épilés. = *épilésionnel*	pdr = *poudre*
éq. = *équivalent*	p.dural. = *péridural*
flac. = *flacon*	pellic. = *pelliculé*

FTM = Formulaire Thérapeutique Magistral	perf. = *perfusion*
gastr. = *gastrique*	p.j. = *par jour*
gastro-ent. = *gastro-entéral*	p.neur. = *périneural*
gastro-résist. = *gastro-résistant*	p.odont. = *périodontal*
gél. = *gélule*	Posol. = *posologie*
gingiv. = *gingival*	ppm = *partie par million*
glob. = *globule*	prép. = *préparation*
gran. = *granulés*	press. = *pressurisé*
gtts = *gouttes*	prol. = *prolongé*
i.artér. = *intra-artériel*	RCP = *Résumé des Caractéristiques du Produit*
i.artic. = *intra-articulaire*	récip. = *récipient*
i.burs. = *intrabursal*	rect. = *rectal*
i.camér. = *intra-camérulaire*	resp. = *respiration*
i.card. = *intracardiaque*	s.c. = *sous-cutané*
i.cavern. = *intracaverneux*	s.conj. = *sous-conjonctival*
i.cistern. = *intracisternal*	séc. = *sécable*
i.derm. = *intradermique*	sem. = *semaine*
i.gland. = *intraglandulaire*	mEq = *milliéquivalent*
i.lés. = *intralésionnel*	ser. = *seringue*
i.m. = *intramusculaire*	s.muq. = *sous-muqueux*
implant. = *implantation*	sol. = *solution ou soluble*
impr. = *imprégné*	solv. = *solvant*
infiltr. = *infiltration*	SQ-Bet = *unité spécifique pour l'extrait allergénique Itulazax®*
inhal. = *inhalation*	SQ-HDM = *unité spécifique pour l'extrait allergénique Acarizax®*
inj. = *injectable*	SQ-T = *unité spécifique pour l'extrait allergénique Grazax®*
instill. = *instillation*	SQ-U = *unité spécifique pour l'extrait allergénique Alutard SQ®*
i.ocul. = *intra-oculaire*	s.rétin. = *sous-rétinienne*
i.oss. = *intra-osseux*	subling. = *sublingual*
i.périt. = *intrapéritonéal*	supp. = *suppositoire*
i.pleur. = *intrapleural*	susp. = *suspension*
i.putam. = *intraputaminal*	transderm. = *transdermique*

IR = *indice de réactivité*	TU = *unité de tuberculine*
irrig. = *irrigation*	UT = unité de tarification (dans les tableaux comparatifs des prix)
i.théc. = *intrathécal*	UFC = *unité formant colonies*
i.tumor. = *intratumoral*	UIK = *unité inactivatrice de la kallidinogénase*
i.utér. = *intra-utérin*	urétr. = *urétral*
i.v. = *intraveineux*	vag. = *vaginal*
	vg = *génome de vecteur*

Intro 3. Médicaments génériques, biosimilaires et prescription en DCI

- Le terme "**médicament générique**" a un cadre légal bien défini en Belgique. Un médicament générique doit (1) contenir le même principe actif et le même dosage par unité que le médicament de référence (c.-à-d. être chimiquement équivalent), (2) avoir la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration, et (3) avoir une biodisponibilité équivalente (c.-à-d. le même profil de concentration plasmatique en fonction du temps) que le médicament de référence (c.-à-d. être bioéquivalent). La bioéquivalence signifie en principe qu'il y a une équivalence thérapeutique. [*Voir aussi Folia d'avril 2012*].
- Un **médicament biosimilaire** est un médicament biologique dont « l'équivalence thérapeutique » avec le produit biologique de référence a été démontrée. L'approche utilisée pour les médicaments génériques, où l'équivalence **thérapeutique** est démontrée par des études de bioéquivalence, n'est pas applicable ici. La démonstration de l'équivalence thérapeutique entre un biosimilaire et son produit de référence repose sur des données cliniques supplémentaires, issues d'études comparatives directes, montrant l'équivalence des deux produits en termes d'efficacité et d'innocuité. Les médicaments biologiques ayant généralement une structure plus complexe que les molécules de synthèse chimique, la structure du principe actif peut présenter une certaine variabilité. Les médicaments biosimilaires sont soumis aux mêmes exigences en matière de pharmacovigilance que les médicaments biologiques en général, avec une attention particulière à l'immunogénicité [*voir Folia d'avril 2014*].
- **Passage d'une spécialité à une autre** [*voir Folia d'avril 2012*]
  - Les spécialités originales et les génériques à base du même principe actif et qui ont le même dosage et la même forme galénique sont généralement interchangeables sans problèmes. Le fait de passer d'une spécialité à une autre peut toutefois entraîner une certaine confusion chez les patients sous médication chronique, en raison par exemple du changement de dénomination, de couleur ou de goût. Lors du remplacement d'une spécialité par une autre, le médecin et le pharmacien ont un rôle important dans l'information et le suivi du patient pour s'assurer que celui-ci prenne correctement son traitement. Cela permet au patient de s'adapter à la nouvelle situation, et d'éviter qu'il ne prenne par exemple le même médicament deux fois sous des dénominations différentes.
  - **Dans certaines situations, il est préférable de ne pas passer d'une spécialité à une autre au cours d'un traitement chronique, ou de le faire très prudemment,** par exemple lorsqu'il s'agit d'un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (*voir Intro.6.2.*). Cette approche est conseillée par l'AFMPS pour les médicaments suivants : médicament à marge thérapeutique-toxique étroite, médicaments oncologiques, antiépileptiques, préparations transdermiques, produits à usage local, médicaments pour inhalation, contraceptifs oraux, mésalazine [voir *https://www.afmps.be/sites/default/files/NOTE_DCI_2023_DEF.pdf* (07/07/2023)]. Ces spécialités sont

signalées par la mention “NO SWITCH” au niveau du groupe.

- **Certains excipients (p.ex. certains colorants ou agents conservateurs, l’éthanol, l’aspartame, le gluten) peuvent poser des problèmes lors du passage d’une spécialité à une autre: il s’agit des “excipients à effet notoire”**: *voir Intro.2.11.6.*
- Selon l’EMA, un biosimilaire est interchangeable à la fois avec le produit de référence et avec un autre biosimilaire du même produit de référence (*EMA, 19/09/2022*). Les biosimilaires d’un même produit de référence n'ayant pas fait l’objet d’une comparaison directe, il convient donc de rester vigilant quant à la possibilité d’une immunogénicité non souhaitée [*Geneesmiddelenbulletin 2022;56:101-4*].

- Pour la **prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI)**, outre les données administratives habituelles, les données suivantes doivent figurer sur la prescription pour qu'elle soit valable: la Dénomination Commune Internationale du ou des principes actifs, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration, le dosage, la dose journalière et la durée du traitement en semaines et/ou en jours [*voir www.inami.fgov.be*]. La note reprenant les règles opérationnelles pour la prescription en DCI est disponible sur le *site de l’AFMPS. https://www.afmps.be/sites/default/files/NOTE_DCI_2023_DEF.pdf* (07/07/2023). Cette note comprend notamment la liste des médicaments pour lesquels la prescription en DCI est déconseillée par l’AFMPS (“no DCI”), ainsi que la liste des médicaments pour lesquels il est déconseillé de passer d’une spécialité à une autre (“no switch”). Dans le Répertoire, ces mentions “no DCI” et “no switch” sont signalées dans les tableaux comparatifs des prix (affichage “par groupe”) des spécialités concernées.

Intro 4. La prescription

Sans mention spécifique du prescripteur, une prescription est valable pendant précisément 3 mois à compter de la date de prescription, tant pour son exécution que pour son remboursement, qu’elle soit électronique ou papier. Le prescripteur peut, en mentionnant une "date de fin pour l’exécution" dans le champ prévu à cet effet, spécifier une durée de validité plus courte ou plus longue, mais la date de fin ne peut toutefois jamais dépasser 1 an après la date de prescription [*voir Folia d'octobre 2019*].
Un seul conditionnement de spécialité est remboursé par prescription (exceptions: insulines, enzymes pancréatiques, …). Dans le cas d’une prescription en DCI valable (*voir Intro.3.*), plusieurs conditionnements peuvent toutefois être remboursés par prescription, pour autant que le nombre d’unités total ne dépasse pas la durée de traitement mentionnée (maximum 3 mois).

Intro 5. Modalités de remboursement et notions “prescrire bon marché” et “délivrance d’une spécialité appartenant au groupe des médicaments ‘les moins chers’”

Il existe **7 catégories de remboursement** pour les spécialités: A, B, C, Cs, Cx, Fa et Fb. La catégorie de remboursement attribuée par l’INAMI indique dans quelle mesure l'assurance obligatoire intervient dans les frais.

- La catégorie A (remboursement en totalité) comprend les “spécialités d'importance vitale”.
- La catégorie B (remboursement en grande partie) comprend les “spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan thérapeutique”.
- La catégorie C (remboursement partiel seulement, de manière décroissante de C à Cs, jusque Cx) comprend les “médicaments destinés au traitement symptomatique”.
- Les catégories Fa et Fb indiquent des médicaments pour lesquels le remboursement d’un montant forfaitaire est prévu. Les catégories de remboursement Fa et Fb ne sont utilisées qu’en milieu hospitalier pour l’instant.

Parfois, le remboursement d'une spécialité varie en fonction de l'indication.

Pour en savoir plus sur les différents "chapitres" sous lesquels un médicament peut être remboursé, ou sur le contrôle *a priori* et *a posteriori*, voir le *site Web de l'INAMI*. Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II, IV ou VIII peuvent être affichées en cliquant sur le symbole ! ou ! au niveau de la spécialité dans le Répertoire (*voir Intro.2.11.16.4.*).
L'intervention personnelle du patient (ticket modérateur) est calculée à partir de la base de remboursement au niveau ex-usine. Le plafond du ticket modérateur est le montant maximal payé par le patient comme ticket modérateur pour un médicament remboursé en catégorie B ou C. Le tableau ci-dessous reprend les plafonds du ticket modérateur en vigueur au 1er janvier 2024.

Tableau Ia. Plafonds du ticket modérateur

Catégorie de remboursement	Assuré ordinaire	Intervention majorée*
A	Pas de ticket modérateur	Pas de ticket modérateur
B	€ 12,10	€ 8,00
B- grands conditionnements**	€ 15	€ 9,90
C	€ 15	€ 9,90
Cs et Cx	Pas de plafond	Pas de plafond

* En ce qui concerne "l'intervention majorée", voir *le site Web de l'INAMI*

** Par "grand conditionnement", il faut entendre ici tout conditionnement public qui contient plus de 60 unités d'utilisation. Par "unité d'utilisation", on entend l'unidose, ou en cas de multidose, l'unité standard, à savoir 1 g, 1 ml ou 1 dose.

Pour certaines catégories de patients (p.ex. personnes à faible revenu, malades chroniques…), le **maximum à facturer** (MàF) s'applique. Cela signifie que pour ces patients et leur famille, l'intervention personnelle pour des prestations remboursées par l'INAMI (notamment les médicaments remboursables) est limitée à un montant annuel maximal. Une fois ce plafond atteint, ces patients n'ont plus à payer une intervention personnelle pour les médicaments remboursables en catégorie A, B ou C, ni pour le vaccin contre la grippe délivré dans une officine ouverte au public. Pour plus d'informations concernant le "maximum à facturer" voir *www.inami.fgov.be* (terme de recherche: "MAF").
Certaines **préparations magistrales** sont remboursées par l'INAMI. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
Pour les **patients hospitalisés**, l'intervention personnelle pour les spécialités pharmaceutiques remboursables est fixée forfaitairement à € 0,62 par journée d'hospitalisation.
Tarification à l'unité. Depuis le 1er avril 2015, pour les **patients résidant en MRS/MRPA**, les spécialités remboursables sous forme orale solide doivent obligatoirement être tarifiées à l'unité (p.ex. par comprimé) dans les pharmacies publiques. La délivrance de médicaments par unité n'est pas obligatoire. Pour le médecin, rien ne change: la prescription médicamenteuse classique reste d'application. La tarification à l'unité exige de mentionner la posologie sur la prescription ainsi que la durée du traitement [voir *site Web de l'INAMI*, *Intro.2.11.4.* et *Folia d'avril 2015*].

Les notions "prescrire bon marché" (important pour le prescripteur) et "délivrance d'une spécialité appartenant au groupe des médicaments 'les moins chers'" (important pour le pharmacien)

- **Le prescripteur** est encouragé à **"prescrire bon marché"**. Pour ce faire, il ou elle peut soit prescrire un médicament "bon marché" (ces médicaments sont signalés dans le Répertoire par le symbole ⊖), soit prescrire en DCI un médicament pour lequel le système du remboursement de référence est d'application. Pour en savoir plus: *voir site Web INAMI* et *Folia de juin 2015*.
- Pour toute prescription en DCI (*voir Intro.3.*) ainsi que pour les antibiotiques et les antimycosiques prescrits pour le traitement d'une affection aiguë, le **pharmacien** est tenu de délivrer une spécialité appartenant au groupe des **médicaments "les moins chers"**. Sur le site Web du CBIP, les médicaments "les moins chers" apparaissent sur un fond vert clair. Pour plus d'infos, voir site Web INAMI: chercher sur

"*antibiotiques-antimycosiques-règles*" ou sur "*médicaments les moins chers*".

- **Note.** Dans le Répertoire, certains médicaments sont désignés par le symbole ○ : il s'agit des médicaments qui ne font pas partie de la catégorie "médicaments bon marché".

Intro 6. Bon usage des médicaments et sécurité

Nous rappelons la règle des 5 B indispensables à l'administration d'un médicament:

- le Bon patient,
- le Bon médicament,
- à la Bonne dose,
- par la Bonne voie,
- au Bon moment, selon la prescription médicale.

Intro 6.1. Ajustement posologique

La posologie de la plupart des médicaments doit être ajustée en fonction de l'individu, entre autres en fonction de l'âge, des états pathologiques (insuffisance rénale et hépatique) et parfois de la prédisposition génétique. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire dans d'autres états pathologiques, autres que l'insuffisance rénale et hépatique, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque, mais il n'existe pas de règles générales à ce sujet.

Intro 6.1.1. Âge

- **Enfants:**
  - Chez le nouveau-né, le métabolisme et l'excrétion des médicaments se font très lentement, mais se normalisent généralement durant les premiers mois.
  - La sensibilité des organes cibles chez le jeune enfant peut être très différente de celle chez l'adulte.
  - Calcul de la posologie pédiatrique:
    - Il n'existe pas de bonnes formules permettant de calculer la posologie à partir de la posologie adulte.
    - Le poids de l'enfant est assurément un meilleur repère pour calculer la posologie approximative que l'âge de l'enfant, mais la prudence reste de mise car cette estimation ne prend pas en compte certains paramètres tels que le degré de maturité des systèmes enzymatiques et des organes.
    - Pour certains médicaments, surtout en oncologie, on peut aussi utiliser la surface corporelle comme repère.
  - Il n'existe pas de bonnes formules permettant de calculer la **posologie pédiatrique** à partir de la posologie adulte. Le poids de l'enfant est assurément un meilleur repère pour calculer la posologie approximative que l'âge de l'enfant, mais la prudence reste de mise car cette estimation ne prend pas en compte certains paramètres tels que le degré de maturité des systèmes enzymatiques et des organes. Pour certains médicaments, surtout en oncologie, on peut aussi utiliser la surface corporelle comme repère.
  - La posologie pédiatrique n'est mentionnée dans ce Répertoire que pour les médicaments couramment utilisés dans ce groupe d'âge.
  - Sources pour les posologies pédiatriques: le RCP, le *kinderformularium.nl* (Pays-Bas, gratuit) et le *British National Formulary* (BNF) *for children* (Royaume-Uni, payant).
- **Personnes âgées:**
  - La sensibilité des organes cibles se modifie; le plus souvent elle augmente.
  - Le devenir des médicaments est aussi modifié chez les personnes âgées: pour bon nombre de médicaments, le métabolisme est ralenti (ce qui ne devient généralement cliniquement pertinent qu'en présence d'une cirrhose), mais c'est la diminution de l'excrétion rénale qui est la plus importante (*voir Intro.6.1.2.*).

Intro 6.1.2. Insuffisance rénale

- Chez les patients en insuffisance rénale, des variations pharmacocinétiques peuvent survenir, et la sensibilité des organes cibles peut être modifiée.
- Il faut surtout être attentif à la **diminution de l'excrétion rénale des médicaments.** Il peut en résulter une toxicité accrue, surtout si le médicament (ou son ou ses métabolites actifs) est entièrement ou fortement excrété dans l'urine et qu'il a une marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*).
- Il est important de prendre en compte la fonction rénale au moment de déterminer la posologie d'un médicament (en particulier un médicament à élimination rénale prédominante). Le Geneesmiddelenbulletin a publié un article de synthèse sur le traitement médicamenteux en cas de fonction rénale réduite (*Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*).
- Mesurer la fonction rénale [La Revue Prescrire 2020:40:515-21; *Geneesmiddelenbulletin 2023;57(10):e2023.10.17*]
  - Il existe plusieurs formules pour estimer la fonction rénale, telles que la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Diseases*) et la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).
    - La formule Cockroft et Gault, qui était classiquement utilisée, est aujourd'hui abandonnée.
    - La formule CKD-EPI est de plus en plus utilisée.
  - Les formules se basent notamment sur la créatininémie. Chez les personnes âgées, la masse musculaire, et donc la production de créatinine, est diminuée, de sorte que la créatininémie peut être faussement normale même en cas de diminution physiologique de la fonction rénale. C'est pourquoi les formules sont ajustées sur l'âge.
  - Les formules ont toutes leurs limites.
- **Dans le Répertoire, on qualifie l'insuffisance rénale**
  - de "**légère**" lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) se situe entre 60 et 90 ml/min/1,73m^2.
  - de "**modérée**" lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) se situe entre 30 et 60 ml/min /1,73m^2.
  - de "**sévère**" lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) se situe entre 15 et 30 ml/min/1,73m^2.
  - Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min/1,73m2, on parle d'insuffisance rénale terminale ou "*end-stage renal disease*" (ESRD).
- Pour les symboles des reins affichés au niveau des spécialités dans le Répertoire, et concernant la mention d'une contre-indication ou de la nécessité de réduire la dose en cas d'insuffisance rénale, *voir Intro.2.4.* et *Intro.2.9.*

Intro 6.1.3. Insuffisance hépatique

- En cas d'atteinte hépatique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament peuvent être modifiées, mais dans une proportion difficile à prévoir. Le foie a une grande capacité de réserve à métaboliser les médicaments, et on suppose qu'un ajustement des doses n'est nécessaire que lorsque la maladie hépatique chronique a évolué vers une cirrhose.
- Parmi les modifications pharmacocinétiques importantes dues à la cirrhose, on compte une diminution de l'effet de premier passage et une augmentation de la demi-vie due à une diminution de l'activité enzymatique hépatique. La cirrhose est en outre associée à une hypoalbuminémie et une augmentation du volume de distribution suite à un œdème. Souvent, les patients atteints de cirrhose présentent également un certain degré d'insuffisance rénale (*voir Intro.6.1.2.*).
- Les patients atteints de cirrhose sont souvent plus sensibles aux effets indésirables, tels que les troubles de la fonction rénale dus aux AINS ou les effets sédatifs dus aux opioïdes et aux substances psychotropes.
- Certains médicaments sont des prodrogues et sont métabolisés dans le foie en une molécule active; ils

peuvent s'avérer moins efficaces en cas d'atteinte hépatique sévère.

- Dans la rubrique "Contre-indications" du Répertoire, l'atteinte hépatique n'est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique "Contre-indications" du RCP ou dans le chapitre "*Levercirrose*" des *Commentaren Medicatiebewaking*: *voir Intro.2.4.*. Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique selon le RCP alors qu'il est considéré comme « sûr » en cas de cirrhose selon l'évaluation néerlandaise. Dans ce cas, ceci est explicitement signalé dans notre rubrique "Contre-indications": *voir Intro.2.4.*

Intro 6.1.4. Prédisposition génétique

- Il existe des variations génétiques au niveau d'enzymes qui interviennent dans le métabolisme de certains médicaments, mais aussi au niveau de protéines de transport et de récepteurs impliqués dans l'interaction d'un médicament avec un organe cible.
- En ce qui concerne les variations génétiques au niveau des enzymes qui peuvent influencer le métabolisme et donc la réponse à un médicament, c'est surtout le polymorphisme génétique au niveau de certaines isoenzymes du cytochrome P450 (entre autres le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP2C19, *voir Intro.6.3.*) qui est bien connu [*voir Folia d'août 2003 et décembre 2006*].
- Des variations génétiques au niveau des protéines de transport (telles que la P-gp) ont été décrites, mais la pertinence clinique de ces variations reste incertaine, sauf pour l'OATP1B1, une protéine de transport qui intervient dans l'absorption hépatique des statines. En particulier avec la simvastatine, une augmentation des concentrations plasmatiques et un risque accru de myopathie ont été observés chez les personnes présentant une fonction réduite de l'OATP1B1.
- Des facteurs génétiques peuvent influencer la survenue d'effets indésirables dus à certains médicaments [*voir Folia de février 2009*].

Intro 6.1.5. Suivi des concentrations plasmatiques (STP)

- Le suivi ou la détermination de la concentration plasmatique, ou sanguine dans certains cas, d'un médicament (Suivi Thérapeutique Pharmacologique ou STP) peut être utile lorsque chacune des conditions suivantes est remplie:
  - il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite;
  - la pharmacocinétique présente une forte variabilité interindividuelle ou est fortement influencée par des états pathologiques ou des interactions;
  - il existe une bonne corrélation entre la concentration, d'une part, et l'effet thérapeutique ou les effets indésirables, d'autre part;
  - il n'y a pas de moyen simple de mesurer l'effet.
- Le STP permet d'ajuster la posologie en fonction du patient, et peut être un outil pour évaluer notamment l'observance du traitement ou les interactions médicamenteuses.
- Pour certains médicaments, par exemple les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le mycophénolate, le sirolimus et le tacrolimus, les concentrations recherchées varient en fonction de l'âge, de l'indication et de l'utilisation concomitante d'autres médicaments.
- Le Répertoire mentionne la valeur des concentrations plasmatiques thérapeutiques de la digoxine, du lithium, de la théophylline et de certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et acide valproïque). La détermination de la concentration plasmatique (ou sanguine dans certains cas) peut également s'avérer utile pour d'autres médicaments, tels que par exemple l'adalimumab, les aminoglycosides, les glycopeptides, l'infliximab, la lamotrigine, le méthotrexate, l'oxcarbazépine et le voriconazole.
- Pour l'interprétation des concentrations plasmatiques ou sanguines, une concertation avec le biologiste clinicien est souvent souhaitable.

Intro 6.2. Effets indésirables

- Bon nombre d'effets indésirables liés aux médicaments sont souvent sans gravité, mais des réactions très graves, pouvant être fatales, sont possibles. Certains effets indésirables sont prévisibles à partir des propriétés pharmacologiques du médicament ou de la classe de médicaments; ils sont généralement dose-dépendants. D'autres effets indésirables ne sont pas prévisibles ("idiosyncrasiques"), étant souvent d'origine immunologique ou génétique; parfois, le mécanisme de survenue n'est pas connu.
- Seuls les principaux effets indésirables (fréquents ou graves) sont mentionnés dans ce Répertoire, le Martindale servant comme l'une des sources principales (*voir Intro.2.5.*); pour plus de détails, les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) ou des ouvrages spécialisés doivent être consultés.
- Pour certains médicaments, la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible: ce sont **des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite**. Même une légère augmentation des concentrations plasmatiques, par exemple en raison d'une interaction, peut provoquer des effets indésirables potentiellement fatals. Il s'agit des médicaments suivants.
  - Les médicaments figurant sur la liste des "médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite" de l'Agence belge des médicaments (l'AFMPS): aminoglycosides, certains antiarythmiques (amiodarone, disopyramide, flécaïnide, lidocaïne, propafénone, sotalol), certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine, primidone, acide valproïque), clozapine, colchicine, digoxine et métildigoxine, certains immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate, sirolimus et tacrolimus), lévothyroxine, lithium, théophylline et les antagonistes de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumone, warfarine) [voir *https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_version_8.pdf* (version 31/01/2020)]. Pour ces médicaments, il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre sans prendre de précautions (mention « no switch » dans les tableaux comparatifs de prix (affichage "par groupe")).
  - Les médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables graves: les antiépileptiques autres que ceux mentionnés dans la liste de l'AFMPS (voir ci-dessus), les immunosuppresseurs et les antiarythmiques, les antitumoraux, les opioïdes, les anticolagulants oraux directs (AOD), les insulines, les glinides et les sulfamidés hypoglycémiants, ainsi que les médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes.

Intro 6.2.1. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance, c.-à-d. la détection d'effets indésirables des médicaments après leur commercialisation, est nécessaire étant donné que le profil d'innocuité du médicament n'est généralement pas suffisamment connu au moment de sa commercialisation.

- **La notification spontanée d'effets indésirables:** *voir Folia de septembre 2020* et le *e-learning "Notification d'effets indésirables" dans l'Auditorium.*
  - Les notifications spontanées à un centre de pharmacovigilance sont essentielles pour détecter les signaux d'effets indésirables à un stade précoce. Ces signaux peuvent conduire à des mesures qui doivent garantir une utilisation plus sûre du médicament. En Belgique, un système de notification spontanée est géré par le Centre de Pharmacovigilance (la division "Vigilance") de l'AFMPS.
  - **Que notifier?**
    - Réactions graves: réactions fatales ou potentiellement fatales; réactions nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci ; réactions entraînant une invalidité ou une incapacité significative ; anomalie congénitale.
    - Réactions inattendues: réactions dont la nature, la gravité et/ou l'évolution ne correspondent pas à ce qui est mentionné dans le RCP du médicament.
    - Réactions connues mais dont la fréquence, la gravité et/ou l'évolution sont inattendues.
    - Réactions survenues dans des situations particulières: après administration du médicament à des groupes vulnérables, p.ex. enfants, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées; après administration de vaccins; lors du passage d'un médicament "original" à un médicament

"générique" ou inversement; après administration d'un médicament soumis à une surveillance particulière (signalé par le symbole ▼ , voir ci-dessous) et en cas d'usage "inapproprié" ou "*off-label*".
    - "Erreurs médicamenteuses": il s'agit d'erreurs non intentionnelles qui causent - ou sont susceptibles de causer - un préjudice au patient. Il s'agit le plus souvent d'erreurs dans la prescription, la délivrance, le stockage, la préparation et l'administration d'un médicament.
  - **Comment notifier?**
    - Aller sur *www.afmps.be/fr/effet_indesirable* pour notifier toute suspicion d'effet indésirable et pour notifier les erreurs médicamenteuses avec effet indésirable.
    - Adresser un courriel à medication-errors@fagg.be pour notifier les erreurs médicamenteuses sans effet indésirable.
  - **Qui peut notifier?** Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmier(ère)s et sages-femmes, ainsi que les patients eux-mêmes (ou leurs proches), peuvent notifier des effets indésirables.
- Les **Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** sont des courriers envoyés directement aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels et des mesures pour limiter ces risques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS. Les DHPC peuvent être consultées sur le *site Web de l'AFMPS*, et sont annoncées dans la newsletter du CBIP (le « Weekly Folia »).
- **Le symbole "triangle noir"** (▼) attire l'attention sur les spécialités qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire. Il s'agit des spécialités à base d'un nouveau principe actif, des nouveaux médicaments biologiques, des médicaments enregistrés sous certaines conditions ou dans des circonstances exceptionnelles, et des médicaments pour lesquels des études d'innocuité sont exigées au fabricant. Le Centre de Pharmacovigilance suit ces médicaments de près. En cas de suspicion d'effet indésirable avec ces médicaments, il est très important de le notifier, même en cas de doute quant à la relation de causalité Les spécialités conservent le symbole en principe pendant 5 ans, mais ce délai peut être prolongé. Le symbole figure dans le RCP et la notice des spécialités concernées, et est également repris dans le Répertoire au niveau des spécialités concernées. Pour la liste mise à jour mensuellement des médicaments affichant ce symbole, voir le *site web de l'AFMPS* ou la page « *Notifier des effets indésirables* » sur notre site.
- le symbole ▼ attire l'attention sur les spécialités qui font l'objet de **Risk Minimization Activities (RMA)**. Il s'agit d'activités additionnelles de minimisation des risques, telles que du matériel éducatif et des brochures, imposées par l'autorité qui octroie l'AMM [pour plus de détails, *voir Folia de mars 2015*]. En cliquant sur ce symbole, on accède au site web de l'AFMPS où on peut télécharger les documents relatifs aux spécialités concernées.
- Dans les *Folia Pharmacotherapeutica* paraît en principe 1 fois par mois une rubrique intitulée "Communiqué du Centre de Pharmacovigilance".

Intro 6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes

Voir Folia de septembre 2024 et Folia de novembre 2012.
Les torsades de pointes sont des tachycardies ventriculaires, généralement associées à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), et dont l'issue peut être fatale. Elles sont généralement associées à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG). C'est pourquoi on accorde une attention particulière à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments.

- **Situations et facteurs de risque de torsades de pointes**
  - Le lien entre un allongement de l'intervalle QT à l'ECG et l'apparition d'une arythmie est un processus complexe, et l'arythmie ne survient généralement qu'en présence de plusieurs facteurs de risque ou dans certaines situations à risque:
    - prise simultanée de deux médicaments allongeant l'intervalle QT,
    - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui inhibe son

métabolisme,
    - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament bradycardisant (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer). Les β-bloquants (à l'exception du sotalol), le diltiazem et le vérapamil ne posent probablement pas de problème dans ce cadre, malgré leur effet bradycardisant.
    - prise simultanée d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament susceptible de provoquer des troubles électrolytiques (p.ex. les diurétiques augmentant la perte de potassium).
  - Les facteurs de risque sont:
    - âge > 65 ans,
    - sexe féminin,
    - cardiopathies (insuffisance cardiaque, ischémie, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré),
    - troubles électrolytiques (hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie),
    - syndrome du QT long congénital.
- *Médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT*. Dans le *Tableau Ib.* figurent les médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes. La liste se base principalement sur la liste "*Known risk of Tdp*" sur le site Web de *CredibleMeds®* (*www.crediblemeds.org*) ainsi que sur la liste "High risk" dans *Stockley's Drug Interactions*; pour les médicaments portant le symbole ▼, ainsi que pour les médicaments spécifiques au marché belge, le RCP est utilisé. Les médicaments pour lesquels est mentionné un "risque potentiel" dans le tableau sont des médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT, mais dont l'impact clinique est moins clair. Pour nombre de médicaments, il manque les données nécessaires pour évaluer le risque d'allongement de l'intervalle QT. Ce n'est pas parce qu'un médicament ne figure pas dans ce tableau que tout risque d'allongement de l'intervalle QT peut nécessairement être exclu.
- Le groupe de recherche indépendant à l'origine de CredibleMeds® a développé un outil d'aide à la décision en ligne pour l'évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez les patients individuels: MedSafety Scan® (*www.medsafetyscan.org*). En fonction des caractéristiques du patient et de la liste de médicaments du patient, l'outil fait une estimation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez ce patient. En plus d'estimer le risque d'un allongement de l'intervalle QT, l'outil identifie également les médicaments et les interactions médicamenteuses qui contribuent à ce risque. Des actions sont ensuite également proposées, permettant de réduire le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Tableau Ib. Médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (liste non exhaustive)

1.2.3.: ivabradine *1.2.4.*: ranolazine. *1.8.*: plusieurs antiarythmiques, surtout le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant; l'amiodarone provoque rarement des torsades de pointes.
3.4.1.: dompéridone (surtout à doses > 30 mg par jour) *3.4.2.*: ondansétron (surtout à doses élevées par voie i.v.); risque potentiel aussi pour les autres antagonistes $5HT_3$.
5.5.2.: terlipressine
8.3.: méthadone
9.2.2.: hydroxychloroquine
10.2.: plusieurs antipsychotiques, surtout le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindol, le sulpiride, l'halopéridol à doses élevées *10.3.*: citalopram, escitalopram *10.4.*: guanfacine, pitolisant *10.11.1.*: donépézil; risque potentiel pour la galantamine

11.1.2.: érythromycine (surtout par voie i.v.), azithromycine, clarithromycine, roxithromycine *11.1.5.*: ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine; risque potentiel pour la norfloxacine et l'ofloxacine *11.1.8.5.*: bédaquiline *11.2.3.*: fluconazole; risque potentiel pour l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole *11.3.2.*: artéméther + luméfantrine, quinine *11.3.4.*: pentamidine *11.4.3.*: risque potentiel pour l'atazanavir, le fostemsavir, le lopinavir, la rilpivirine et les associations de ces substances
12.4.1.: hydroxyzine
13.1.1.3.: oxaliplatine *13.2.1.*: inotuzumab ozogamicine *13.2.3.*: bosutinib, céritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidénib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsétinib, quizartinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour l'asciminib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dasatinib, l'encorafénib, le giltéritinib, le lapatinib, le lorlatinib, la midostaurine, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib *13.4.*: anagrélide, arsenic trioxyde, panobinostat
18.1.1.: propofol
20.3.: bérotralstat

Intro 6.2.3. Effets indésirables anticholinergiques

- **Les effets indésirables anticholinergiques centraux** se traduisent surtout par des vertiges, rarement une régression cognitive et un délire, avec ou sans agitation.
- **Les effets indésirables anticholinergiques périphériques** se manifestent surtout sous forme d'une sécheresse de la bouche (avec risque accru de caries dentaires) et des yeux, une diminution de la sudation, des nausées et de la constipation, une mydriase et des troubles de l'accommodation, de la rétention urinaire; rarement, une tachycardie et des arythmies.
- Certains médicaments sont classés dans ce Répertoire comme "anticholinergiques" (syn. antagonistes des récepteurs muscariniques ou atropiniques) étant donné que l'effet recherché avec ces médicaments repose sur leurs propriétés anticholinergiques. Il s'agit du bromhydrate de butylhyoscine en cas de crampes abdominales, des anticholinergiques en cas de problèmes vésicaux, des anticholinergiques en cas d'asthme et de BPCO, des anticholinergiques en cas de maladie de Parkinson, de certains mydriatiques et cycloplégiques, de l'atropine.
- Bon nombre d'autres médicaments ont des propriétés anticholinergiques mais ne sont pas utilisés pour ces propriétés; ils sont néanmoins également associés à des effets indésirables anticholinergiques. Il s'agit surtout de certains antidépresseurs (en particulier les antidépresseurs tricycliques (surtout l'amitriptyline) et la paroxétine), de certains antihistaminiques H_1 (principalement la diphenhydramine, le diménhydrinate, l'hydroxyzine et la méclozine; dans une moindre mesure la cétirizine, la doxylamine, la fexofénadine et la loratadine), de certains antipsychotiques (surtout les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide, la quétiapine), du baclofène, de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine, du disopyramide, du néfopam et de la tizanidine.
- Les **médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont contre-indiqués en présence de**: (facteurs de risque de) glaucome à angle fermé; œsophagite par reflux, hypertrophie prostatique, atonie intestinale, iléus paralytique, colite ulcéreuse sévère, myasthénie grave.
- La prudence est surtout de rigueur chez les enfants et les personnes âgées car ils sont plus sensibles aux effets indésirables anticholinergiques; une diminution de la dose peut être indiquée et l'association de différentes substances ayant un effet anticholinergique doit être évitée. D'autres situations à risque sont l'hyperthermie, la sténose du pylore, la tachycardie (p.ex. due à une hyperthyroïdie ou à une insuffisance

cardiaque), l'hypertension artérielle et l'infarctus aigu du myocarde. Une sédation exagérée peut se manifester en cas d'association avec d'autres médicaments à effet sédatif ou avec l'alcool.

Intro 6.2.4. Syndrome sérotoninergique

- Le syndrome sérotoninergique se caractérise par la triade suivante:
  - excitation neuromusculaire (clonies, hyperréflexie, myoclonies, rigidité, tremblements),
  - dysfonctionnement du système autonome (entre autres hyperthermie parfois fatale, tachycardie), et
  - altération des facultés mentales (entre autres agitation, confusion).
- Un syndrome sérotoninergique sévère constitue une urgence, nécessitant des soins intensifs de soutien à l'hôpital.
- Les cas graves de syndrome sérotoninergique s'observent habituellement en cas de prise de deux ou plusieurs médicaments sérotoninergiques, parmi lesquels on trouve le plus souvent **un inhibiteur de la MAO-A ou un inhibiteur non sélectif de la MAO.** En Belgique, ne sont disponibles que le moclobémide, un inhibiteur réversible de la MAO-A; ainsi que le linézolide (un antibiotique) et le bleu de méthylène, des inhibiteurs de la MAO non psychotropes. **En particulier, l'association de ces IMAO et d'un ISRS doit être évitée.**
- **D'autres médicaments sérotoninergiques** peuvent aussi provoquer un syndrome sérotoninergique, lorsqu'ils sont associés entre eux. Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique est causé par le surdosage d'un médicament sérotoninergique.
- **Les principaux médicaments sérotoninergiques* sont les suivants:**
  - les amphétamines et dérivés (p.ex. ecstasy)
  - les antidépresseurs:
    - les ISRS, y compris la dapoxétine
    - les autres antidépresseurs: duloxétine, venlafaxine, clomipramine, imipramine, vortioxétine
  - la chlorphénamine
  - la cocaïne
  - le dextrométorphane
  - les inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO): moclobémide, linézolide et bleu de méthylène
  - certains opioïdes (fentanyl, méthadone, péthidine, tramadol)
  - le millepertuis
  - la trazodone.
- **Autres médicaments pour lesquels un risque de syndrome sérotoninergique a été suggéré, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont limitées* :**
  - la bupropione
  - le lithium
  - le méthylphénidate
  - la mirtazapine
  - certains opioïdes: buprénorphine, codéine, morphine, oxycodone et tapentadol
  - les antidépresseurs tricycliques exceptés la clomipramine et l'imipramine
  - les triptans
  - les inhibiteurs de la MAO-B: sélégiline, rasagiline et safinamide.

* source : Stockley Drug Interactions (tableau 36.3.).

Intro 6.2.5. Syndrome malin des antipsychotiques

- *Voir Folia de février 2008 et Folia d'avril 2021.*
- Le syndrome malin des antipsychotiques (auparavant appelé syndrome malin des neuroleptiques) est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Ce syndrome a également été décrit en cas d'association d'antipsychotiques avec du lithium, et en cas d'arrêt brutal de la lévodopa, des agonistes dopaminergiques ou des inhibiteurs de la COMT.
- Le risque est plus élevé au début du traitement, après une augmentation de la dose ou en cas d'usage de

doses élevées administrées par voie parentérale. Parmi les facteurs de risque, on compte entre autres la déshydratation et des antécédents du syndrome malin des antipsychotiques.

- Le syndrome se caractérise par l'apparition assez subite d'une rigidité extrapyramidale, de mouvements involontaires et d'hyperthermie, souvent associés à une dysarthrie, une dysphagie et une atteinte aiguë de la fonction rénale. Des troubles de la conscience et un dérèglement du système nerveux autonome peuvent également survenir. Le syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie.
- Une hospitalisation d'urgence s'impose, nécessitant des soins intensifs de soutien.

Intro 6.2.6. Réactions cutanées graves aux médicaments

Pour plus de détails, notamment concernant les médicaments les plus fréquemment impliqués, *voir Folia de mai 2021*.

- Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, syn. syndrome de Lyell), le syndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) sont les principaux types de **réactions cutanées graves aux médicaments**. Celles-ci peuvent être associées à une morbidité prononcée, voire engager le pronostic vital.
- Les **mesures essentielles pour réduire ou prévenir la morbidité et la mortalité aiguës, et pour éviter les effets à long terme** sont: reconnaître rapidement le problème, identifier et arrêter le médicament suspect, et ne plus jamais administrer le médicament suspecté. **Une réaction cutanée grave aux médicaments nécessite une prise en charge urgente et spécialisée à l'hôpital.**
- Le **SSJ** et la **NET** sont des variantes de nécrolyse épidermique (décollement cutané affectant < 10% de la surface corporelle pour le SSJ, > 30 % pour la NET). Les réactions cutanées sont fréquemment précédées d'une détérioration de l'état général, de fièvre, de symptômes pseudo-grippaux, de symptômes près des yeux, du nez, de la gorge et des oreilles, et de douleurs cutanées.
- Le **syndrome DRESS** comprend des symptômes cliniques hétérogènes, consistant en des atteintes d'organes (en particulier le foie), s'accompagnant éventuellement de réactions cutanées et d'anomalies biologiques. La phase prodromique (avec fièvre, lymphadénopathie, symptômes de type grippal, sensation de brûlure, démangeaisons) peut survenir jusqu'à 2 semaines avant les réactions cutanées.
- La **PEAG** est caractérisée par de nombreuses petites pustules stériles, principalement non folliculaires. Les réactions cutanées surviennent simultanément à une forte fièvre et une leucocytose.

Intro 6.2.7. Hyperkaliémie

Voir Folia d'avril 2010.

- L'hyperkaliémie (concentration sérique de potassium ou K^+ > 5,5 mmol/l) peut provoquer des problèmes cardiaques graves (allant jusqu'à des arythmies ventriculaires) et des problèmes neuromusculaires (faiblesse musculaire allant jusqu'à la paralysie).
- L'hyperkaliémie sévère (K^+ > 6,5 mmol/l, ou K^+ > 6,0 mmol/l s'accompagnant de modifications à l'ECG) est une situation potentiellement fatale nécessitant une prise en charge immédiate en milieu hospitalier, sous monitoring cardiaque.
- Lorsque la fonction rénale est normale, le potassium excédentaire est facilement éliminé. L'hyperkaliémie est le plus souvent due à la conjonction de plusieurs facteurs parmi lesquels les plus importants sont l'insuffisance rénale (attention chez les personnes âgées et les diabétiques) et la prise de certains médicaments.
- Les groupes de médicaments pouvant causer une hyperkaliémie sont entre autres: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les sartans, les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments potassiques, les héparines, les AINS. Par ailleurs, les médicaments suivants peuvent également être associés à une hyperkaliémie: la ciclosporine, la drospirénone, les érythropoïétines, le tacrolimus et le triméthoprime. Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés chez les patients présentant une hyperkaliémie pré-existante. Certains médicaments contiennent des sels de potassium

(p.ex. Eziclen® contient du sulfate de potassium, Gaviscon Advance Munt® du bicarbonate de potassium, Uralyt U® du citrate de potassium).

- Les suppléments potassiques et les diurétiques d'épargne potassique doivent être utilisés avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutes les spécialités de ces groupes sont assorties du symbole ou (*voir Intro.2.4.*).
- La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments cités ci-dessus (p.ex. la spironolactone à faible dose en association à un IECA dans l'insuffisance cardiaque). Il faut éviter d'utiliser concomitamment des suppléments potassiques et des diurétiques d'épargne potassique.

Intro 6.2.8. Convulsions et crises d'épilepsie provoquées par des médicaments

- Parmi les médicaments qui peuvent provoquer des convulsions et des crises d'épilepsie, on compte notamment les antidépresseurs (ATC et apparentés, ISRS), les antipsychotiques (plus fréquemment avec la clozapine), la bupropione, les médicaments du TDAH et de la narcolepsie, les quinolones, la théophylline, le tapentadol, le tramadol. Le risque accroît lorsque ces médicaments sont associés entre eux. Chez les patients ayant une consommation abusive d'alcool, ces médicaments peuvent renforcer le risque de convulsions en cas d'arrêt brutal de la consommation d'alcool.
- La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de convulsions.
- Des convulsions peuvent également survenir en cas d'hypoglycémie liée à des antidiabétiques.
- Parmi les médicaments susceptibles de provoquer des convulsions lorsque leur usage chronique est soudainement arrêté, on compte notamment les benzodiazépines, les Z-drugs, les barbituriques.

Intro 6.2.9. Crises de porphyrie provoquées par des médicaments

- Certains médicaments peuvent provoquer une crise de porphyrie aiguë (avec des symptômes abdominaux sévères, des douleurs, des convulsions …). La porphyrie regroupe des affections reposant sur un trouble de la biosynthèse de l'hème, un constituant important de l'hémoglobine et d'autres protéines telles les enzymes du cytochrome P450.
- Beaucoup de médicaments ne sont pas sans risque chez les patients atteints de porphyrie. Il s'agit par exemple des inducteurs puissants du cytochrome P450 qui stimulent la synthèse de l'hème défectueux au niveau du foie (p.ex. les barbituriques, la phénytoïne). Pour d'autres médicaments, on ne connaît pas le mécanisme à l'origine de la crise aiguë de porphyrie.
- Etant donné la rareté de cette affection et les informations contradictoires dans la littérature, la porphyrie n'est mentionnée pour aucun médicament comme contre-indication dans le Répertoire. Pour obtenir des informations sur la porphyrie, vous pouvez consulter le site Web *International Porphyria Network* (*https://porphyrianet.org/en*). Ce site renvoie à la base de données norvégienne *www.drugs-porphyria.org* pour plus d'informations sur les médicaments et la porphyrie hépatique aiguë.

Intro 6.2.10. Symptômes extrapyramidaux

Voir aussi Folia april 2021

- Principaux symptômes extrapyramidaux:
  - dystonie: augmentation persistante ou intermittente du tonus musculaire, résultant dans des mouvements répétés de rotation ou de torsion, p.ex. au niveau des paupières ou de la nuque;
  - acathisie: agitation motrice continue et involontaire;
  - parkinsonisme: syndrome hypokinétique-hypertonique.
- Des symptômes extrapyramidaux ont surtout été décrits avec les antipsychotiques (moins avec les antipsychotiques atypiques) et avec le métoclopramide.
- L'administration d'un anticholinergique améliore les symptômes de dystonie.
- Les enfants et les personnes âgées présentent un plus grand risque de symptômes extrapyramidaux.

Intro 6.2.11. Hémolyse due à un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

- Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (favisme) est une maladie héréditaire causée par une anomalie (mutation) du gène G6PD. Ce déficit augmente la sensibilité des globules rouges aux dommages oxydatifs induits par des médicaments, avec risque de survenue d'hémolyse et d'anémie. Il existe de nombreuses variantes du déficit en G6PD, dont les manifestations cliniques sont variables. L'incidence du déficit en G6PD est faible parmi les populations autochtones des pays d'Europe du Nord (0,1 %), mais elle est plus élevée notamment en Afrique subsaharienne (8 %; variant de 3 à 23 %).
- Un certain nombre de médicaments doivent être évités, en raison du risque d'hémolyse, dans toutes les formes de déficit en G6PD: bleu de méthylène, rasburicase, sulfadiazine argentique (crème). Ceci est mentionné dans la rubrique "Contre-indications" du médicament dans le Répertoire. D'autres médicaments sont seulement à éviter en cas de déficit en G6PD associé à une anémie hémolytique chronique, mais peuvent toutefois être administrés à doses thérapeutiques dans les variantes moins sévères: acide acétylsalicylique, acide ascorbique (vitamine C), les quinolones, co-trimoxazole, phytoménadione (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, nitrofurantoïne, paracétamol, sulfasalazine, thiamphénicol. Ceci est mentionné dans les rubriques "Effets indésirables" et "Précautions particulières" du médicament dans le Répertoire. Les gouttes oculaires au chloramphénicol sont à éviter chez les patients atteints d'un déficit en G6PD, en raison de l'augmentation possible du risque de cataracte. [Source: *"Commentaren Medicatiebewaking"*].

Intro 6.3. Interactions des médicaments

- Sont mentionnés ici les principes généraux concernant les interactions médicamenteuses. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, *voir Intro.2.8*.
- Voir aussi les modules e-learning
  - "*Interactions - (pas) si simples?*"
  - "*Interactions - les 'usual suspects'*"
  - *Prise en charge des interactions dans la pratique*.
- L'effet d'un médicament peut être influencé par d'autres médicaments mais il peut aussi être influencé par l'alimentation, l'alcool et la fumée de cigarette. Pour les interactions entre les médicaments et l'alcool, nous renvoyons aux *Folia de mars 2017*.
- L'administration de plusieurs médicaments est souvent utile, et parfois nécessaire pour obtenir un effet additif (par exemple dans l'hypertension). Parfois, une interaction est souhaitée et les médicaments sont combinés dans une association fixe, un médicament inhibant le métabolisme de l'autre (exemples: lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase, nirmatrelvir + ritonavir (un inhibiteur du CYP3A4), elvitégravir ou darunavir + cobicistat (un inhibiteur du CYP3A4)).
- L'administration de deux ou plusieurs médicaments, et en particulier la polymédication, peuvent toutefois entraîner des interactions indésirables ou entraver l'observance thérapeutique. Nous nous intéressons ci-dessous surtout aux interactions indésirables dont la pertinence clinique est estimée en fonction de leur gravité et de leur fréquence d'apparition. **Il est souvent difficile de prédire l'impact clinique d'une interaction**, la variabilité interindividuelle étant importante. En outre, la survenue d'interactions, ainsi que le degré de sévérité des interactions, sont fortement influencés par d'autres facteurs tels que les pathologies sous-jacentes, l'âge, la prédisposition génétique, les traitements médicamenteux concomitants, la dose et la durée d'utilisation.
- L'association de médicaments qui présentent des interactions doit toujours faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque. L'administration concomitante constitue rarement une contre-indication. Une surveillance adéquate du patient permet souvent d'administrer quand même certains médicaments de manière concomitante, moyennant néanmoins parfois un ajustement de la posologie. Il faut être particulièrement prudent lorsqu'il s'agit de médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (*voir Intro.6.2.*). Lorsque l'impact peut être cliniquement significatif, la meilleure option consiste souvent à

utiliser un médicament alternatif ou à arrêter (temporairement) un médicament moins nécessaire.

- Pour certains groupes de médicaments très spécialisés présentant une très forte probabilité d'interactions, il existe des sites Web utiles et libres d'accès:
  - concernant les médicaments contre le VIH *www.hiv-druginteractions.org*,
  - concernant les médicaments contre l'hépatite B et C *www.hep-druginteractions.org*,
  - concernant les antitumoraux *https://www.cancer-druginteractions.org* (n'est plus mis à jour depuis juin 2022),
  - concernant les médicaments utilisés dans la COVID-19 *https://www.covid19-druginteractions.org/*

Les interactions peuvent être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'importance des interactions pharmacodynamiques est souvent sous-estimée, probablement parce que contrairement aux interactions pharmacocinétiques, elles ne peuvent pas être détectées par mesure des concentrations plasmatiques.

Interactions pharmacodynamiques

- On parle d'interactions pharmacodynamiques lorsque l'administration de plusieurs médicaments ou l'administration de médicaments avec des aliments ou de l'alcool p.ex., entraîne une **modification de la réponse, sans que les concentrations des médicaments concernés ne soient modifiées dans l'organisme**.
- Les effets des médicaments peuvent être potentialisés ou inhibés par d'autres médicaments. Il s'agit p.ex. d'une compétition au niveau d'un récepteur (un agoniste et un antagoniste), de l'action de plusieurs médicaments sur un même organe cible (p.ex. le cerveau, entraînant une sédation excessive), ou de médicaments qui agissent à différents niveaux d'un même système (p.ex. en perturbant l'homéostasie cardio-vasculaire ou le processus normal de coagulation).
- Les interactions pharmacodynamiques sont souvent un effet de classe, alors que les interactions pharmacocinétiques sont plus souvent spécifiques à un médicament en particulier.
- Comme pour les interactions pharmacocinétiques, les interactions pharmacodynamiques sont surtout importantes pour les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*).

Interactions pharmacocinétiques

- Les interactions pharmacocinétiques peuvent avoir lieu au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion d'un médicament. On parle **d'interactions pharmacocinétiques lorsque la concentration d'un médicament (le "médicament cible") est modifiée dans l'organisme** par un autre médicament ou p.ex. par l'alimentation ou par l'alcool.
- **La modification de la concentration d'un médicament dans l'organisme n'entraîne pas nécessairement une modification significative de la réponse clinique** et les modifications mineures des concentrations seront souvent sans conséquences.
- **L'augmentation de la concentration** d'un médicament a évidemment plus d'importance lorsque le "médicament cible" est susceptible de provoquer des effets indésirables potentiellement fatals, tels que les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*). Avec ces substrats, il convient également d'être vigilant vis-à-vis d'interactions pharmacodynamiques.
- Une **diminution des concentrations plasmatiques** peut entraîner un échec thérapeutique, ce qui peut jouer un rôle très important avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite ou avec les contraceptifs par exemple.
- Il convient d'être très attentif aux interactions qui entraînent une accélération ou un ralentissement du **métabolisme** hépatique du substrat ("médicament cible").
  - Le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs enzymatiques peut renforcer la réponse, tandis que l'accélération du métabolisme par des inducteurs enzymatiques atténue la réponse.
  - Des exceptions sont possibles. Pour un certain nombre de médicaments, appelés « prodrogues », la transformation en métabolite actif est nécessaire pour obtenir l'effet (par exemple, le clopidogrel, la codéine, le tamoxifène, le prasugrel). Pour ces médicaments, les conséquences de l'inhibition et de l'induction enzymatique sont inversées : le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs enzymatiques entraîne une diminution de la transformation en médicament actif et peut donc atténuer la réponse. Pour les médicaments se transformant en métabolites actifs mais qui sont eux-mêmes actifs (par exemple le tramadol), la situation est plus complexe et les conséquences de

l'induction ou de l'inhibition enzymatique sont difficiles à prévoir.

- **Interactions impliquant le CYP450**
  - Le métabolisme hépatique des médicaments se fait principalement sous l'influence du système cytochrome P450 (CYP) dans lequel interviennent plusieurs isoenzymes CYP. Chez l'être humain, ce sont surtout les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 qui interviennent dans le métabolisme des médicaments fréquemment utilisés. Le *Tableau Ic*. et *Le Tableau Ie*. reprennent les principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de ces isoenzymes CYP.
  - Certains médicaments sont métabolisés exclusivement ou principalement par l'une de ces isoenzymes, mais un médicament est souvent le substrat de plusieurs isoenzymes.
  - Les médicaments, l'alcool, le tabagisme, le jus de pamplemousse/pomélo et les extraits de plantes peuvent renforcer (induire) ou diminuer (inhiber) l'activité de ces isoenzymes. Certains inhibiteurs ou inducteurs sont plus puissants ou moins puissants que d'autres, leur effet dépend aussi de leur concentration et donc de la dose utilisée. Par ailleurs, cet effet varie aussi beaucoup d'un individu à l'autre. Il est clair que l'impact d'un inhibiteur ou d'un inducteur peut être plus important si le "médicament cible" (le substrat) est métabolisé exclusivement ou principalement par une seule isoenzyme, et si la marge thérapeutique-toxique est étroite.
  - Les interactions au niveau des isoenzymes CYP peuvent être étudiées *in vitro*, en mesurant les concentrations plasmatiques, ou en étudiant la réponse à un médicament. Une modification *in vitro* ou une modification de la concentration plasmatique ne donne cependant pas toujours lieu à une modification cliniquement significative de la réponse.
- **Interactions impliquant des protéines de transport membranaires**
  - La glycoprotéine P (P-gp) est une pompe dépendant de l'ATP, présente dans certaines membranes cellulaires, qui élimine des substances étrangères des cellules. La P-gp diminue l'absorption intestinale des substrats, augmente leur élimination hépatique et rénale, et diminue la diffusion au niveau de la barrière hémato-encéphalique des substrats dans le cerveau. Les inducteurs de la P-gp diminuent les concentrations plasmatiques de leurs substrats; les inhibiteurs augmentent la concentration plasmatique de leurs substrats. Le *Tableau Id*. et *Le Tableau Ie*. reprennent les principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp. Plusieurs de ces substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp le sont également pour l'isoenzyme CYP3A4.
  - À l'inverse de la P-gp, les transporteurs **OAT (organic anion transporters)** et **OATP (organic anion transporting polypeptides)** facilitent l'entrée des substrats dans la cellule. Ces transporteurs sont situés sur les membranes cellulaires de divers organes. Au niveau du rein, ces transporteurs (surtout OAT1 et OAT3) sont impliqués dans l'excrétion rénale de certains médicaments : ils diminuent les concentrations plasmatiques du médicament. Le probénicide étant un inhibiteur de l'OAT1 et de l'OAT3, il peut diminuer l'excrétion rénale de certains médicaments (par exemple, les pénicillines, certaines céphalosporines, le méthotrexate). Au niveau du foie, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 jouent un rôle important dans l'absorption de certains médicaments. La ciclosporine étant un inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3, elle peut augmenter les concentrations plasmatiques des statines, du bosentan et de l'ambrisentan. Certains inhibiteurs de la protéase du VIH (atazanavir + ritonavir ; lopinavir + ritonavir) et le roxadustat sont des inhibiteurs de l'OATP et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques des statines. Les interactions impliquant l'inhibition de l'OATP sont souvent complexes et donc imprévisibles.

Tableau Ic. Les isoenzymes CYP avec leurs substrats, inhibiteurs et inducteurs

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, *voir Intro.6.3*.

	Substrats	**Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique**	**Inducteurs (↓ concentration plasmatique**

		du substrat)	**du substrat)**
CYP1A2	• Agomélatine, amitriptyline, **anagrélide**, asénapine, **bendamustine**, clomipramine, **clozapine**, caféine, **dacarbazine**, déférasirox, duloxétine, fézolinétant, **flécaïnide**, flutamide, frovatriptan, imipramine, léflunomide, lidocaïne, mélatonine, olanzapine, **ondansétron**, pirfénidone, pomalidomide, rasagiline, riluzole, ropinirole, ropivacaïne, **théophylline**, tizanidine, **warfarine**, zolmitriptan	• Aciclovir, ciprofloxacine, caféine, déférasirox, estrogènes et estroprogestatifs, éthinylestradiol, **fluvoxamine**, givosiran, méthoxsalène, propafénone, ritlécitinib, stiripentol, ticlopidine, vemurafenib	• Acalabrutinib, **carbamazépine**, fumée de cigarettes, **phénobarbital**, **phénytoïne**, momélotinib, **primidone**, **rifampicine**, tériflunomide
CYP2B6	• Bupropione, **cyclophosphamide**, éfavirenz, **ifosfamide**, **méthadone**, névirapine, **propofol**, **thiotépa**, **tramadol**	• Clopidogrel, momélotinib, ticlopidine, voriconazole	• Carbamazépine, cénobamate, éfavirenz, ivosidénib, momélotinib, rifampicine, ritonavir
CYP2C8	• **Amiodarone**, **carbamazépine**, clonazépam, **dabrafénib**, enzalutamide, étrasimod, fluvastatine, ibuprofène, **imatinib**, lopéramide,	• Abirateron, **clopidogrel**, co-trimoxazole, déférasirox, linzagolix, selpercatinib, tériflunomide, triméthoprime	• Ivosidénib, rifampicine

	montélukast, ozanimod, **paclitaxel**, pioglitazone, remdésivir, **répaglinide**, riociguat, roxadustat, sélexipag, tréprostinil, **tucatinib**, zopiclone		
CYP2C9	• Abrocitinib, **acénocoumarol**, avatrombopag, **acide valproïque**, bosentan, candésartan, carvédilol, célécoxib, co-trimoxazole, diclofénac, étrasimod, fluconazol, flurbiprofène, fluvastatine, **glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone,** ibuprofène, indométacine, irbésartan, losartan, méloxicam, naproxène, nitisinon, **phénobarbital**, **phenprocoumone**, **phénytoïne**, piroxicam, rosuvastatine, siponimod, sulfaméthoxazole, tetrahydrocannabinol, torasémide, valsartan, vismodégib,	• Amiodarone, asciminib, capécitabine, céritinib, co-trimoxazole, **fluconazole**, fluorouracil, fluoxétine, fluvastatine, fluvoxamine, ivacaftor, **miconazole**, noscapine, sulfaméthoxazole, tégafur, **voriconazole**	• Apalutamide, aprépitant, bosentan, **carbamazépine**, dabrafenib, enzalutamide, fosaprépitant, ivosidénib, létermovir, **phénobarbital**, **phénytoïne**, **primidone**, **rifampicine**, ritonavir

	warfarine		
CYP2C19	• abrocitinib, **acide valproïque**, ambrisentan, **brivaracétam**, cannabidiol, **citalopram**, clopidogrel (prodogue), co-trimoxazol, diazépam, **escitalopram**, ésoméprazole, étravirine, **fédratinib**, fluconazol, labétalol, lansoprazole, léflunomide, mavacamten, moclobémide, oméprazole, pantoprazole, **pentamidine**, **phénobarbital**, **phénytoïne**, proguanil, rabéprazole, sertraline, terbinafine, **thalidomide**, ticlopidine, trimethoprim, **voriconazole**, zonisamide	• Cénobamate, esoméprazole, etravirine, fédratinib, **fluconazole**, fluoxétine, **fluvoxamine**, givosiran, isoniazide, moclobémide, modafinil, oméprazole, **ticlopidine**, topiramate, **voriconazole**	• **Apalutamide**, efavirenz, **enzalutamide**, ivosidénib, létermovir, **rifampicine**
CYP2D6	• Almotriptan, amitriptyline, aripiprazole, atomoxétine, carvédilol, clomipramine, clonidine, **clozapine**, **codéine** (prodrogue), dapoxétine, darifénacine, dextrométhorphane,	• Abiratérone, amiodarone, bérotralstat, **bupropione**, célécoxib, **cinacalcet**, citalopram, cobicistat, diphenhydramine, duloxétine, escitalopram, fédratinib, **fluoxétine**,	

	diphenhydramine, **dihydrocodéine**, **donépézil**, duloxétine, éliglustat, **éthylmorphine** (prodrogue), fingolimod, **flécaïnide**, fluoxétine, fluvoxamine, galantamine, **halopéridol**, imipramine, métoclopramide, métoprolol, miansérine, nébivolol, nortriptyline, **oxycodone**, palipéridone, palonosétron, paroxétine, **pitolisant**, prométhazine, **propafénone**, propranolol, ranolazine, remdésivir, rispéridone, **sertindole**, tamoxifène (prodrogue), tamsulosine, tétrabénazine, timolol, toltérodine, **tramadol**, venlafaxine, vortioxétine, yohimbine	fluvoxamine, givosiran, **mirabégron**, moclobémide, panobinostat, **paroxétine**, pitolisant, **propafénone**, ranolazine, **ritonavir**, sertraline, **terbinafine**, vemurafenib, venlafaxine	
CYP3A4	• Abémaciclib, abiratérone, **acalabrutinib**, **alectinib,** **alfentanil**, alfuzosine, almotriptan, alpelisib,	• Acalabrutinib, amiodarone, aprépitant (pendant les 3 jours de traitement), asciminib, atazanavir,	• **Apalutamide**, aprepitant (après la fin du traitement), bosentan, **carbamazépine**, cénobamate, **dabrafénib**,

	alprazolam, ambrisentan, **amiodarone**, amlodipine, **anastrozole**, **apixaban**, aprémilast, aprépitant, aripiprazole, **artéméther**, **asciminib**, **atazanavir**, atogépant, atorvastatine, avanafil, avatrombopag, **axitinib**, **bédaquiline**, bétaméthasone, **bexarotène**, bictégravir, **bortézomib**, bosentan, **bosutinib**, **brentuximab védotine**, **brigatinib**, bromocriptine, budésonide, bupivacaïne, **buprénorphine**,**cabazitaxel**, cabergoline, **cabozantinib**, capivasertib, cannabidiol, **carbamazépine**, cariprazine, chlorphénamine, chlormadinone, **céritinib**, **ciclosporine**, **clarithromycine**, clindamycine, clobazam, clonazépam, clopidogrel, cobicistat, **cobimétinib**,	bérotralstat, capivasertib, céritinib, ciprofloxacine, **clarithromycine**, **cobicistat**, crizotinib, darunavir, diltiazem, entrectinib, **érythromycine**, fédratinib, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, fosamprénavir, fosaprépitant (pendant les 3 jours de traitement), givosiran, idébénone, **idélalisib**, imatinib, isavuconazole, **itraconazole**, ivacaftor, **kétoconazole**, lapatinib, larotrectinib, létermovir, lopinavir, netupitant, nilotinib, pazopanib, **pamplemousse/pomélo**, **posaconazole**, ranolazine, ribociclib, ritlécitinib, **ritonavir**, roxithromycine, **saquinavir**, selpercatinib, stiripentol, ticagrélor, tipranavir, **tucatinib**, vérapamil,	éfavirenz, **enzalutamide**, étravirine, fosaprepitant (après la fin du traitement), ivosidénib, lorlatinib, **lumacaftor**, **millepertuis**, **mitotane**, modafinil, névirapine, oxcarbazepine, **phénobarbital**, **phénytoïne**, pitolisant, **primidone**, **rifabutine**, **rifampicine**, rifamycine, rufinamide, topiramate (haute dose), vemurafenib, zanubritinib

	colchicine, co-trimoxazole, **crizotinib**, **cyclofosfamide**, **dabrafénib**, darifénacine, darolutamide, darunavir, **dasatinib**, desfésotérodine, désogestrel, dexaméthasone, diénogest, dihydroergotamine, diltiazem, **disopyramide**, disulfiram, **docétaxel**, dolutégravir, **dompéridone**, **donépézil**, **doxorubicine**, **dropéridol**, drospirénone, dutastéride, ébastine, elbasvir, élétriptan, élexacaftor, eliglustat, elvitégravir, **encorafénib**, **enfortumab vedotin**, **entrectinib**, éplérénone, éravacycline, ergotamine, **erlotinib**, **érythromycine**, eskétamine, estradiol, estriol, **estrogènes**, estroprogestatifs, éthinylestradiol, **éthosuximide**, étonogestrel, **étoposide**, étrasimod, **everolimus**,	**voriconazole**	

	exémestane, **fédratinib**, félodipine, **fentanyl**, fésotérodine, finastéride, finérénone, fingolimod, flurazépam, fluticasone, fosamprénavir, fosaprépitant, **fostemsavir**, galantamine, **géfitinib**, gestodène, **giltéritinib**, granisétron, grazoprévir, **guanfacine**, **halopéridol**, hydrocortisone, **ibrutinib**, **idélalisib**, **ifosfamide**, **imatinib**, indacatérol, **irinotécan**, isavuconazole, isradipine, **itraconazole**, ivabradine, ivacaftor, ivermectine, ivosidénib, **ixazomib**, kétamine, kétoconazole, **lapatinib**, lansoprazole, **larotrectinib**, **lenvatinib**, lercanidipine, **létrozole**, lévonorgestrel, lidocaïne, lopéramide, **lopinavir**, loratadine,		

	lorlatinib, **luméfantrine**, macitentan, maraviroc, maribavir, mavacamten, méfloquine, **méthadone**, méthylprednisolone, midazolam, **midostaurine**, mifépristone, mirabégron, modafinil, mométasone, naldémédine, naloxone, nétupitant, névirapine, nicardipine, nifédipine, **nilotinib**, nimodipine, nirmatrelvir, nomégestrol, norelgestromine, **olaparib**, **osimertinib**, oxybutynine, **oxycodone**, **paclitaxel**, **palbociclib**, **panobinostat**, **pazopanib**, **pérampanel**, **pimozide**, **pitolisant**, **ponatinib**, prednisone, prednisolone, progestatifs, quétiapine, ranolazine, réboxétine, **quinidine**, **quinine**, **régorafénib**, remdésivir, **ribociclib**, rifabutine,		

	rilpivirine, rifaximine, rimégépant, riociguat, riprétinib, rispéridone, ritonavir, **rivaroxaban**, **ruxolitinib**, salmétérol, **saquinavir**, saxagliptine, **selpercatinib**, **sertindole**, sildénafil, silodosine, simvastatine, siponimod, **sirolimus**, sitagliptine, solifénacine, sonidégib, **sorafénib**, sufentanil, **sunitinib**, **tacrolimus**, tadalafil, **tamoxifène**, tamsulosine, terbinafine, **temsirolimus**, testostérone, tezacaftor, ticagrélor, **thiotépa**, tiagabine, ticlopidine, tinidazole, tipranavir, tofacitinib, toltérodine, tolvaptan, **topiramate**, **trabectédine**, **trastuzumab emtansine**, trazodone, triamcinolone, triazolam,		

	trimethoprim, **tucatinib**, ulipristal, upadacitinib, **vandétanib**, vardénafil, velpatasvir, **vémurafénib**, **vénétoclax**, vérapamil, vibégron, vilantérol, **vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vismodégib**, voclosporine, **voriconazol**, voxilaprévir, yohimbine, **zanubrutinib**, zolpidem, zonisamide, zopiclone		

Tableau Id. Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, *voir Intro.6.3.*

Substrats	**Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)**	**Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)**
Acalabrutinib, **afatinib**, **alfentanil**, ambrisentan, amisulpride, amitriptyline, **apixaban**, **atazanavir**, atogépant, atorvastatine, **azithromycine**, bérotralstat, **binimétinib**, **brentuximab védotine**, budésonide, canagliflozine, carvédilol, **céritinib**, cétirizine, **ciclosporine**, **citalopram**, clopidogrel, **cobimétinib**, **colchicine**, **dabigatran**, **dabrafénib**, darolutamide, **dasatinib**, **daunorubicine**, desloratidine, dexaméthasone, **digoxine**, diltiazem, **docétaxel**, **dompéridone**, **doxorubicine**, **dropéridol**, **édoxaban**, elbasvir, élétriptan, eliglustat,	**Amiodarone**, azithromycine, bérotralstat, **ciclosporine**, **clarithromycine**, diltiazem, érythromycine, glécaprévir, idébénone, isavuconazole, **itraconazole**, ivacaftor, ivosidénib, **kétoconazole**, **lapatinib**, ledipasvir, momélotinib, pibrentasvir, propafénone, ranolazine, **ritonavir**, **saquinavir**, **tépotinib**, ticagrélor, tucatinib, vandétanib, velpatasvir, vénétoclax, **vérapamil**, vibégron, voclosporine, voxilaprévir	Carbamazépine, ivosidénib, lorlatinib, **millepertuis**, **rifampicine**

emtricitabine, **erlotinib**, **érythromycine**, éthinylestradiol, **étoposide**, **évérolimus**, **fentanyl**, fexofénadine, fidaxomicine, **fostemsavir**, **géfitinib**, **gilteritinib**, glécaprévir, grazoprévir, **imatinib**, indacatérol, **irinotécan**, **itraconazole**, **lapatinib**, **larotrectinib**, ledipasvir, **lenvatinib**, linagliptine, lopéramide, loratadine, maraviroc, méfloquine, méthylprednisolone, mirabégron, **mitomycine**, **morphine**, naldémédine, naloxone, **nilotinib**, **niraparib**, **nintédanib**, nortriptyline, **ondansétron**, odévixibat, oséltamivir, **paclitaxel**, paroxétine, pibrentasvir, **pralsétinib**, **pomalidomide**, **posaconazole**, prednisone, raltégravir, ranolazine, rélugolix, remdésivir, rifampicine, rifaximine, rimégépant, riociguat, riprétinib, rispéridone, ritonavir, **rivaroxaban**, **saquinavir**, saxagliptine, sertraline, silodosine, **sirolimus**, sitagliptine, sofosbuvir, **sorafénib**, **sunitinib**, **tacrolimus**, **talazoparib**, **temsirolimus**, ténofovir, **tépotinib**, ticagrélor, tipranavir, tolvaptan, **topotécan**, **trabectédine**, **tucatinib**, uméclidinium, velpatasvir, vibégron, **vénétoclax**, venlafaxine, vérapamil, vilantérol, **vinblastine**, **vincristine**, **vinorelbine**, **vismodégib**, voxilaprévir		

Le Tableau Ie. (Liste alphabétique des substrats, inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP et P-gp)

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en caractères gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, *voir Intro.6.3.*

	Substrat de	**Inhibiteur de**	**Inducteur de**
abémaciclib	**3A4**		
abiratérone	3A4	2D6	
abrocitinib	2C9 2C19		
acalabrutinib	**3A4 P-gp**	3A4	1A2
acénocoumarol	**2C9**		
acide valproïque	**2C9 2C19**		

afatinib	**P-gp**		
agomélatine	1A2		
alectinib	**3A4**		
alfentanil	**3A4 P-gp**		
alfuzosine	3A4		
almotriptan	2D6 3A4		
alpelisib	**3A4**		
alprazolam	3A4		
ambrisentan	2C19 3A4 P-gp		
amiodarone	**2C8 3A4**	2C9 2D6 3A4 **P-gp**	
amisulpiride	P-gp		
amitriptyline	1A2 2D6 P-gp		
amlodipine	3A4		
anagrélide	**1A2**		
anastrozole	3A4		
apalutamide			2C9 **2C19 3A4**
apixaban	**3A4 P-gp**		
aprémilast	3A4		
aprépitant	3A4	3A4 (pendant les 3 jours de traitement)	2C9 3A4 (après la fin du traitement)
aripiprazole	2D6 3A4		
artéméther	**3A4**		
asciminib	**3A4**	3A4 2C9	
asénapine	1A2		
atazanavir	**3A4 P-gp**	3A4	
atogépant	3A4 P-gp		
atomoxétine	2D6		
atorvastatine	3A4 P-gp		
avanafil	3A4		
avatrombopag	2C9 3A4		
axitinib	**3A4**		
azithromycine	**P-gp**	P-gp	
bédaquiline	**3A4**		
bendamustine	**1A2**		

bérotralstat	P-gp	2D6 3A4 P-gP	
bétaméthasone	3A4		
bexarothène	**3A4**		
bictégravir	3A4		
binimetinib	**P-gp**		
bortézomib	**3A4**		
bosentan	2C9 3A4		2C9 3A4
bosutinib	**3A4**		
brentuximab védotine	**3A4 P-gp**		
brigatinib	**3A4**		
brivaracétam	**2C19**		
bromocriptine	3A4		
budésonide	3A4 P-gp		
bupivacaïne	3A4		
buprénorphine	**3A4**		
bupropione	2B6	**2D6**	
cabazitaxel	**3A4**		
cabergoline	3A4		
cabozantinib	**3A4**		
canagliflozine	P-gp		
candésartan	2C9		
cannabidiol	2C19, 3A4		
capivasertib	3A4	3A4	
caféine	1A2	1A2	
capécitabine		2C9	
carbamazépine	**2C8 3A4**		**1A2** 2B6 **2C9 3A4** P-gp
cariprazine	3A4		
carvédilol	2C9 2D6 P-gp		
célécoxib	2C9	2D6	
cénobamate		2C19	2B6 3A4
céritinib	**3A4 P-gp**	2C9 3A4	
cétirizine	P-gp		
chlorphénamine	3A4		
chlormadinone	3A4		

ciclosporine	**3A4 P-gp**	**P-gp**	
cinacalcet		**2D6**	
ciprofloxacine		1A2 3A4	
citalopram	**2C19 P-gp**	2D6	
clarithromycine	**3A4**	**3A4 P-gp**	
clindamycine	3A4		
clobazam	3A4		
clomipramine	1A2 2D6		
clonazépam	2C8 3A4		
clonidine	2D6		
clopidogrel (prodrogue)	2C19 3A4 P-gp	2B6 **2C8**	
clozapine	**1A2 2D6**		
cobicistat	3A4	2D6 **3A4**	
cobimétinib	**3A4 P-gp**		
codéine (prodrogue)	**2D6**		
colchicine	**3A4 P-gp**		
co-trimoxazole	2C9 2C19 3A4	2C8 2C9	
crizotinib	**3A4**	3A4	
cyclophosphamide	**2B6, 3A4**		
dabigatran	**P-gp**		
dabrafénib	**2C8 3A4 P-gp**		2C9, **3A4**
dacarbazine	**1A2**		
dapoxétine	2D6		
darifénacine	2D6 3A4		
darunavir	3A4	3A4	
darolutamide	3A4 P-gp		
dasatinib	**3A4 P-gp**		
daunorubicine	**P-gp**		
déférasirox	1A2	1A2 2C8	
desfésotérodine	3A4		
desloratadine	P-gp		
désogestrel	3A4		
dexaméthasone	3A4 P-gp		
dextrométhorphane	2D6		

diazépam	2C19		
diclofénac	2C9		
diénogest	3A4		
digoxine	**P-gp**		
dihydroergotamine	3A4		
dihydrocodéine	**2D6**		
disufiram	3A4		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp	
diphenhydramine	2D6	2D6	
disopyramide	**3A4**		
docétaxel	**3A4 P-gp**		
dolutégravir	3A4		
dompéridone	**3A4 P-gp**		
donépézil	**2D6 3A4**		
doxorubicine	**3A4 P-gp**		
dropéridol	**3A4 P-gp**		
drospirénone	3A4		
duloxétine	1A2 2D6	2D6	
dutastéride	3A4		
ébastine	3A4		
édoxaban	**P-gp**		
éfavirenz	2B6		2B6 2C19 3A4
elbasvir	3A4 P-gp		
élétriptan	3A4 P-gp		
élexacaftor	3A4		
éliglustat	2D6 3A4 P-gp		
élvitégravir	3A4		
emtricitabine	P-gp		
encorafénib	**3A4**		
enfortumab vedotin	**3A4**		
entrectinib	**3A4**	3A4	
enzalutamide	**2C8**		2C9 **2C19 3A4**
éplérénone	3A4		
éravacycline	3A4		

ergotamine	3A4		
erlotinib	**3A4 P-gp**		
érythromycine	**3A4 P-gp**	**3A4** P-gp	
escitalopram	**2C19**	2D6	
eskétamine	3A4		
ésoméprazole	2C19	2C19	
estradiol	3A4		
estriol	3A4		
estrogènes	**3A4**	1A2	
estroprogestatifs	**3A4**	1A2	
éthinylestradiol	3A4 P-gp	1A2	
éthosuximide	**3A4**		
éthylmorphine (prodrogue)	**2D6**		
étonogestrel	3A4		
étoposide	**3A4 P-gp**		
étrasimod	2C8 2C9 3A4		
étravirine	2C19	2C19	3A4
évérolimus	**3A4 P-gp**		
exémestan	**3A4**		
fédratinib	**3A4**	2C19 2D6 3A4	
félodipine	3A4		
fentanyl	**3A4 P-gp**		
fésotérodine	3A4		
fexofénadine	P-gp		
fézolinétant	1A2		
fidaxomicine	P-gp		
finastéride	3A4		
finérénone	3A4		
fingolimod	2D6 3A4		
flécaïnide	**1A2 2D6**		
fluconazole	2C9, 2C19	**2C9 2C19** 3A4	
fluoxétine	2D6	2C9 2C19 **2D6** 3A4	
fluorouracil		2C9	
flurazépam	3A4		

flurbiprofène	2C9		
flutamide	1A2		
fluticasone	3A4		
fluvastatine	2C8 2C9	2C9	
fluvoxamine	2D6	**1A2** 2C9 **2C19** 2D6 3A4	
fosamprénavir	3A4	3A4	
fosaprépitant	3A4	3A4 (pendant les 3 jours de traitement)	2C9 3A4 (après la fin du traitement)
fostemsavir	**3A4 P-gp**		
frovatriptan	1A2		
fumée de cigarettes			1A2
galantamine	2D6 3A4		
géfitinib	**3A4**		
gestodène	3A4		
giltéritinib	**3A4 P-gp**		
givosiran		1A2 2C19 2D6 3A4	
glécaprévir	P-gp	P-gp	
glibenclamide	**2C9**		
gliclazide	**2C9**		
glimépiride	**2C9**		
glipizide	**2C9**		
gliquidone	**2C9**		
granisétron	3A4		
grazoprévir	3A4 P-gp		
guanfacine	**3A4**		
halopéridol	**2D6 3A4**		
hydrocortisone	3A4		
ibuprofène	2C8 2C9		
ibrutinib	**3A4**		
idébénone		3A4 P-gp	
idélalisib	**3A4**	**3A4**	
ifosfamide	**2B6 3A4**		
imatinib	**2C8 3A4 P-gp**	3A4	
imipramine	1A2 2D6		

indacatérol	3A4 P-gp		
indométacine	2C9		
irbésartan	2C9		
irinotécan	**3A4 P-gp**		
isavuconazole	3A4	3A4, P-gp	
isoniazide		2C19	
isradipine	3A4		
itraconazole	**3A4 P-gp**	**3A4 P-gp**	
ivabradine	3A4		
ivacaftor	3A4	2C9 3A4 P-gp	
ivermectine	3A4		
ivosidénib	3A4	P-gp	2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp
ixazomib	**3A4**		
kétamine	3A4		
kétoconazole	3A4	**3A4 P-gp**	
labétalol	2C19		
lansoprazole	2C19 3A4		
lapatinib	**3A4 P-gp**	CYP3A4 **P-gp**	
larotrectinib	**3A4 P-gp**	CYP3A4	
lédipasvir	P-gp	P-gp	
léflunomide	1A2 2C19		
lenvatinib	**3A4 P-gp**		
lercanidipine	3A4		
létermovir		3A4	2C9 2C19
létrozole	**3A4**		
lévonorgestrel	3A4		
lidocaïne	1A2, 3A4		
linagliptine	P-gp		
linzagolix		2C8	
lopéramide	2C8 3A4 P-gp		
lopinavir	**3A4**	3A4	
loratidine	3A4 P-gp		
lorlatinib	**3A4**		3A4 P-gp

losartan	2C9		
lumacaftor			**3A4**
luméfantrine	**3A4**		
macitentan	3A4		
maraviroc	3A4 P-gp		
maribavir	3A4	P-gp	
mavacamten	2C19 3A4		
méfloquine	3A4 P-gp		
mélatonine	1A2		
méloxicam	2C9		
méthadone	**2B6 3A4**		
méthoxsalène		1A2	
méthylprednisolone	3A4 P-gp		
métoclopramide	2D6		
métoprolol	2D6		
miansérine	2D6		
miconazole		**2C9**	
midazolam	3A4		
millepertuis			**3A4 P-gp**
midostaurine	**3A4**		
mifépristone	3A4		
mirabégron	3A4 P-gp	**2D6**	
mitomycine	**P-gp**		
mitotane			**3A4**
moclobémide	2C19	2C19 2D6	
modafinil	3A4	2C19	3A4
momélotinib		2B6 P-gp	1A2 2B6
mométasone	3A4		
montélukast	2C8		
morphine	**P-gp**		
naldémédine	3A4 P-gp		
naloxone	3A4 P-gp		
naproxène	2C9		
nébivolol	2D6		

nétupitant	3A4	3A4	
névirapine	2B6 3A4		3A4
nicardipine	3A4		
nifédipine	3A4		
nilotinib	**3A4 P-gp**	3A4	
nimodipine	3A4		
nintédanib	**P-gp**		
niraparib	**P-gp**		
nirmatrelvir	3A4		
nitisinon	2C9		
nomégestrol	3A4		
norelgestromine	3A4		
norfloxacine		1A2	
nortriptyline	2D6 P-gp		
noscapine		2C9	
odévixibat	P-gp		
olanzapine	1A2		
olaparid	**3A4**		
oméprazole	2C19	2C19	
ondansétron	**1A2 P-gp**		
oséltamivir	P-gp		
osimertinib	**3A4**		
ozanimod	2C8		
oxcarbazepine			3A4
oxybutynine	3A4		
oxycodone	**2D6 3A4**		
paclitaxel	**2C8 P-gp 3A4**		
palbociclib	**3A4**		
panobinostat	**3A4**	2D6	
palipéridone	2D6		
pamplemousse		**3A4**	
palonosétron	2D6		
pantoprazole	2C19		
paroxétine	2D6 P-gp	**2D6**	

pazopanib	**3A4**	3A4	
phénobarbital	**2C9 2C19**		**1A2 2C9 3A4**
phenprocoumone	**2C9**		
phénytoïne	**2C9 2C19**		**1A2 2C9 3A4**
pentamidine	**2C19**		
pérampanel	**3A4**		
pibrentasvir	P-gp	P-gp	
pimozide	**3A4**		
pioglitazone	2C8		
pirfénidone	1A2		
piroxicam	2C9		
pitolisant	**3A4 2D6**	2D6	3A4
pomalidomide	**1A2 P-gp**		
pomélo		**3A4**	
ponatinib	**3A4**		
posaconazole	**P-gp**	**3A4**	
pralsétinib	**P-gp**		
prednisone	3A4 P-gp		
prednisolone	3A4		
primidone			**1A2 2C9 3A4**
progestatifs	3A4		
proguanil	2C19		
prométhazine	2D6		
propafénone	**2D6**	1A2 **2D6** P-gp	
propofol	**2B6**		
propranolol	2D6		
quétiapine	3A4		
quinidine	**3A4**		
quinine	**3A4**		
rabéprazole	2C19		
raltégravir	P-gp		
ranolazine	2D6 3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	
rasagiline	1A2		
répaglinide	**2C8**		

reboxétine	3A4		
régorafénib	**3A4**		
rélugolix	P-gp		
remdésivir	2C8 2D6 3A4		
ribociclib	**3A4**	3A4	
rifabutine	3A4		3A4
rifampicine	P-gp		**1A2** 2B6 2C8 **2C9 2C19 3A4 P-gp**
rifamycine			3A4
rifaximine	3A4 P-gp		
riluzole	1A2		
rilpivirine	**3A4**		
rimégépant	3A4 P-gp		
riociguat	2C8 3A4 P-pg		
riprétinib	3A4 P-gp		
rispéridone	2D6 3A4 P-gp		
ritlécitinib	1A2 3A4		
ritonavir	3A4 P-gp	**2D6 3A4 P-gp**	2B6 2C9
rivaroxaban	**3A4 P-gp**		
ropinirole	1A2		
ropivacaïne	1A2		
rosuvastatine	2C9		
roxadustat	2C8		
roxithromycine		3A4	
rufinamide			3A4
ruxolitinib	**3A4**		
salmétérol	3A4		
saquinavir	**3A4 P-gp**	**3A4 P-gp**	
saxagliptine	3A4 P-gp		
sélexipag	2C8		
selpercatinib	**3A4**	2C8 3A4	
sertindole	**2D6 3A4**		
sertraline	2C19 P-gp	2D6	
sildénafil	3A4		

silodosine	3A4 P-gp		
simvastatine	3A4		
siponimod	2C9 3A4		
sirolimus	**3A4 P-gp**		
sitagliptine	3A4 P-gp		
sofosbuvir	P-gp		
solifénacine	3A4		
sonidégib	**3A4**		
sorafénib	**3A4 P-gp**		
stiripentol		1A2 3A4	
sufentanil	3A4		
sulfaméthoxazole	2C9	2C9	
sunitinib	**3A4 P-gp**		
tacrolimus	**3A4 P-gp**		
tadalafil	3A4		
talazoparib	**P-gp**		
tamoxifène (prodrogue)	**2D6 3A4**		
tamsulosine	2D6 3A4		
tégafur		2C9	
temsirolimus	**3A4 P-gp**		
ténofovir	P-gp		
tépotinib	**P-gp**	P-gp	
terbinafine	2C19 3A4	**2D6**	
tériflunomide		2C8	1A2
testostérone	3A4		
tétrabénazine	2D6		
tétrahydrocannabinol	2C9		
tezacaftor	3A4		
thalidomide	**2C19**		
théophylline	**1A2**		
thiotépa	**2B6 3A4**		
tiagabine	3A4		
ticagrélor	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ticlopidine	2C19 3A4	1A2 2B6 **2C19**	

timolol	2D6		
tinidazol	3A4		
tipranavir	3A4 P-gp	3A4	
tizanidine	1A2		
tofacitinib	3A4		
toltérodine	2D6 3A4		
tolvaptan	3A4 P-gp		
topiramate	**3A4**	2C19	
topotécan	**P-gp**		
torasémide	2C9		
trabectédine	**3A4 P-gp**		
tramadol	**2B6 2D6**		
trastuzumab emtansine	**3A4**		
trazodone	3A4		
tréprostinil	2C8		
triamcinolone	3A4		
triazolam	3A4		
triméthoprime	2C19 3A4	2C8	
tucatinib	**2C8 3A4 P-gp**	**3A4** P-gp	
ulipristal	3A4		
uméclidinium	P-gp		
upadacitinib	3A4		
valsartan	2C9		
vandétanib	**3A4**	P-gp	
vardénafil	3A4		
velpatasvir	3A4 P-gp	P-gp	
vémurafénib	**3A4**	2D6	3A4
vénétoclax	**3A4 P-gp**	P-gp	
venlafaxine	2D6 P-gp	2D6	
vérapamil	3A4 P-gp	3A4 **P-gp**	
vibégron	3A4 P-gp	P-gp	
vilantérol	3A4 P-gp		
vinblastine	**3A4 P-gp**		
vincristine	**3A4 P-gp**		

vindésine	**3A4**		
vinorelbine	**3A4 P-gp**		
vismodégib	**2C9 3A4 P-gp**		
voclosporine	3A4	P-gp	
voriconazole	**2C19 3A4**	2B6 **2C9 2C19 3A4**	
vortioxétine	2D6		
voxilaprévir	3A4 P-gp	P-gp	
warfarine	**1A2 2C9**		
yohimbine	2D6 3A4		
zanubritinib	**3A4**		3A4
zolmitriptan	1A2		
zolpidem	3A4		
zonisamide	2C19 3A4		
zopiclone	2C8 3A4		

Intro 6.4. Médicaments pendant la grossesse

- Sont expliqués ci-dessous les principes généraux concernant l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, *voir Intro.2.6.*
- *Voir aussi Folia de décembre 2006 et Folia de février 2019.*
- L'**acide folique** est administré en période pré- et périconceptionnelle (jusqu'à la fin du 1er trimestre), pour prévenir les anomalies du tube neural (*voir 14.2.2.6.*).
- **Certains vaccins** sont explicitement recommandés aux femmes enceintes par le Conseil Supérieur de la Santé: le vaccin contre la grippe (*voir 12.1.1.5.*), le vaccin contre la coqueluche (*voir 12.1.2.3.*), le vaccin contre la COVID-19 (*voir 12.1.1.16.*) et, en l'absence d'une vaccination antérieure, la primovaccination contre le tétanos (*voir 12.1.2.1.*). En ce qui concerne la vaccination de la femme enceinte contre le VRS, *voir 12.1.1.18.*
- **Toujours évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant à naître** lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire chez la femme enceinte. Cette évaluation doit également prendre en compte les risques, pour la mère et l'enfant, du non-traitement de la mère. Dans un certain nombre de cas, les bénéfices du traitement (chronique) l'emportent sur les risques éventuels (p.ex. en cas d'épilepsie ou d'asthme sévère).
- Dans la mesure du possible, on choisira un médicament qui a déjà fréquemment été utilisé et qui bénéficie d'un long recul d'utilisation, et n'ayant été associé à aucun effet nocif. En période de grossesse, sont par exemple considérés comme choix le plus sûr: le paracétamol en cas de fièvre ou de douleur, et les pénicillines en cas d'infections. Dans tous les cas, on recherchera toujours minimale efficace et on s'efforcera de limiter autant que possible la durée du traitement.
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) adopte souvent une position défensive (p.ex. "ne pas utiliser faute de données suffisantes") et, pour un même principe actif, les RCP des différentes spécialités émettent parfois des avis différents pour un même problème (allant d'une contre-indication absolue à l'utilisation "si les bénéfices escomptés l'emportent sur le risque"). Le CBIP utilise donc d'autres sources que le RCP comme source principale pour les avertissements repris dans le Répertoire (*voir Intro.2.6.*).
- **Terminologie.** Le terme "tératogène" fait classiquement référence au risque d'anomalies congénitales structurelles (absence ou malformation d'un organe), mais il est de plus en plus utilisé pour désigner

toutes les conséquences négatives possibles de l'exposition à un médicament pendant la grossesse : les anomalies congénitales structurelles, mais aussi les fausses couches ou mortinaissances, les naissances prématurées, les retards de croissance, ainsi que les effets pharmacologiques chez le nouveau-né et les troubles du développement chez l'enfant en croissance.

- **Risque de base.** Toute femme enceinte présente un risque de base de 10 à 15 % d'avoir une fausse couche et un risque de 2 à 4 % d'avoir un bébé avec une anomalie congénitale, même en l'absence de prise médicamenteuse. En administrant un médicament à une femme enceinte, il faut donc se demander si ce médicament augmente le risque de base.
- **Problématique.** Un effet nocif sur l'enfant à naître n'a été démontré de façon certaine que pour quelques médicaments (voir plus loin). Pour la plupart des médicaments, la situation n'est pas claire et l'innocuité ne peut être garantie : par exemple, l'expérience chez l'être humain est inexistante ou insuffisamment documentée (c'est particulièrement le cas des médicaments récemment introduits), ou seules des anomalies anecdotiques ont été signalées, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions. Souvent, il n'existe que des informations provenant d'études chez l'animal: elles ne peuvent être extrapolées à l'être humain que dans une mesure très limitée, mais peuvent donner une notion des mécanismes de toxicité. En règle générale, lorsque la substance est tératogène, une augmentation de la posologie et/ou de la durée de traitement va de pair avec une augmentation du risque d'anomalies congénitales et de troubles fonctionnels. Certains médicaments ou leurs métabolites peuvent s'avérer nocifs s'ils sont pris avant la conception. Cela peut être le cas des médicaments à longue demi-vie (p.ex. l'acitrétine, l'amiodarone).
- Le risque lié à la prise d'un médicament dépend souvent du **stade de la grossesse**. Il faut noter que les médicaments embryotoxiques/foetotoxiques à longue demi-vie (tels que l'acitrétine, l'amiodarone) doivent être arrêtés bien avant la conception.
  - Au cours du **premier trimestre de la grossesse (en principe, jusqu'à 12 semaines après le premier jour des dernières menstruations)**, deux périodes sont importantes.
    - La **période entre la conception et l'implantation complète** (période d'environ deux semaines post-conception, donc jusqu'à environ 28 jours après le premier jour des dernières menstruations). S'il y a exposition à un tératogène pendant cette période, le principe du "tout ou rien" s'applique probablement toujours: soit l'exposition est suivie d'une fausse couche, soit d'une grossesse présentant le même risque de base d'avoir un enfant atteint d'anomalies congénitales que dans une grossesse non exposée.
    - **La suite du premier trimestre de la grossesse (en principe, jusqu'à 12 semaines après le premier jour des dernières menstruations).** En cas d'administration pendant cette période, il existe pour un certain nombre de médicaments un risque démontré d'anomalies structurelles: c'est le cas par exemple de certains antiépileptiques (le risque étant le plus grand avec l'acide valproïque, mais documenté aussi pour le topiramate notamment), de plusieurs antitumoraux, du méthotrexate (même utilisé à faibles doses dans les affections inflammatoires).
    - Des antagonistes de la vitamine K, des hormones sexuelles, de certains immunosuppresseurs (p.ex. l'acide mycophénolique), du misoprostol, des rétinoïdes oraux (p.ex. acitrétine, isotrétinoïne), du thalidomide (et par analogie également le lénalidomide et le pomalidomide), de la vitamine A à doses élevées, du finastéride et du dutastéride, et du lithium. Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire.
  - Administrés au cours du **deuxième trimestre (en principe semaine 13 à 26 de la grossesse) et du troisième trimestre (en principe semaine 27 à 40 de la grossesse)**, certains médicaments peuvent provoquer des troubles fonctionnels. C'est le cas par exemple des IECA, des sartans, des antagonistes de la vitamine K, des β-bloquants, des AINS, des salicylés, des tétracyclines, des antithyroïdiens et de l'amiodarone. Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire. Par exemple, l'acide acétylsalicylique à forte dose et les AINS sont contre-indiqués à partir de la 20^{e} semaine de grossesse.
  - L'utilisation au cours des **dernières semaines de la grossesse** de benzodiazépines et de Z-drugs, d'opioïdes, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques peut entraîner des effets pharmacologiques nocifs

chez le nouveau-né, notamment des symptômes de sevrage. Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire.
    - En cas d'administration **peu de temps avant l'accouchement**, certains médicaments peuvent influencer les contractions (p.ex. effet inhibiteur sur les contractions avec les β_2-mimétiques) ainsi que les saignements (p.ex. augmentation avec les ISRS, les IRSN, la vortioxétine, l'acide acétylsalicylique et les AINS). Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire.
    - Les médicaments administrés à la mère **pendant l'accouchement** peuvent poser des problèmes aigus chez le nouveau-né. C'est notamment le cas des opioïdes et des anesthésiques par voie locale et systémique. Pour plus de détails, voir les rubriques "Grossesse" de ces médicaments dans le Répertoire.
- On s'intéresse également de plus en plus à la possibilité d'une tératologie comportementale ou *behavioural teratology*, c.-à-d. des effets à long terme sur le cerveau et le comportement, en cas de traitement médicamenteux en période de grossesse. Jusqu'à présent, ceci a surtout été décrit avec certains antiépileptiques (surtout l'acide valproïque, le phénobarbital, la phénytoïne et le topiramate), le risque paraissant le plus important avec l'acide valproïque [*voir Folia de mars 2015 et Folia d'avril 2023*]. Concernant le topiramate: *voir*
- Futurs pères et exposition médicamenteuse: quels sont les risques? [*voir aussi Folia de mai 2024*]
    - Certains médicaments, tels que le finastéride et les ISRS, peuvent altérer la qualité du sperme. Cet effet est généralement réversible après l'arrêt du traitement.
    - Il ressort d'études limitées que le risque tératogène n'est pas majoré par les médicaments pris par le père peu avant la conception, à l'exception peut-être du valproate. Une étude suggère un risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a pris du valproate dans les trois mois précédant la conception [*voir Folia de mai 2024*].

Intro 6.5. Médicaments pendant l'allaitement

- Sont expliqués ci-dessous les principes généraux concernant l'utilisation des médicaments pendant l'allaitement. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, *voir Intro.2.6.*
- *Voir Folia de décembre 2006.*
- Certains médicaments possédant une **toxicité organique intrinsèque** et étant excrétés dans le lait maternel à des concentrations élevées, sont en principe contre-indiqués pendant la période d'allaitement: p.ex. les antitumoraux, le lithium.
- La prudence est également de rigueur avec les médicaments **ayant un effet sédatif**: p.ex. les opioïdes, les benzodiazépines et les *Z-drugs*, et les antihistaminiques sédatifs.
- La plupart des médicaments peuvent être utilisés pendant la période d'allaitement à condition de **surveiller** l'enfant; il est important de poursuivre l'allaitement dans la mesure du possible.
- Le **moment de la prise du médicament** est important, surtout en cas de prise unique ou occasionnelle. Pour les médicaments à courte durée d'action (courte demi-vie ou sans libération prolongée), il est conseillé d'administrer le médicament immédiatement après l'allaitement: comme la concentration du médicament dans le lait maternel suit généralement la concentration dans le plasma, on évite ainsi le pic de concentration lors de l'allaitement suivant.
- Certains médicaments **stimulent la lactation** (les antagonistes dopaminergiques tels que la dompéridone, le métoclopramide, les antipsychotiques). La dompéridone est parfois utilisée pour favoriser la lactation, mais la question de savoir si cela présente des avantages cliniquement pertinents est controversée [*voir Folia de novembre 2017*].
- Certains médicaments peuvent **inhiber la lactation**: surtout les médicaments avec effet dopaminergique, les médicaments ayant des propriétés vasoconstrictrices et peut-être aussi les diurétiques et les antihistaminiques [*voir Folia de mai 2023*].
- Pour **la bromocriptine et la cabergoline**, des dérivés de l'ergot de seigle, l'inhibition de la lactation est

mentionnée **comme indication dans le RCP**. La bromocriptine et la cabergoline peuvent être utilisées lorsque l'inhibition de la lactation est souhaitée par la femme ou pour des raisons médicales, et que les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes (pour la bromocriptine, l'indication dans le RCP est limitée aux femmes chez qui l'allaitement doit être évité). En post-partum, de rares cas d'effets indésirables graves cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques ont été rapportés chez la mère. Voir aussi le *chapitre 6.8. du Répertoire* et les *Folia de novembre 2014*.

Intro 6.6. Médicaments chez la personne âgée – Formulaire de soins aux personnes âgées – Sélections 80+

Les personnes âgées: un groupe vulnérable, d'utilisateurs de nombreux médicaments

- Bien que les personnes âgées forment un groupe très hétérogène, elles sont généralement plus vulnérables face aux médicaments. Plusieurs facteurs s'additionnent : une multimorbidité souvent associée à une polymédication, un risque accru d'interactions médicamenteuses et une sensibilité accrue aux effets indésirables, due à des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (notamment liées à une altération des fonctions rénale et hépatique).
- De plus, les patients âgés et ceux souffrant de multimorbidité sont fréquemment exclus des études cliniques, limitant ainsi les données disponibles pour évaluer correctement la balance bénéfice-risque des médicaments dans cette population.

Prescription appropriée: quels défis et quels outils pour y parvenir?

- Pour un patient donné, **une prescription est considérée comme appropriée lorsque** la balance bénéfice-risque de chaque médicament est connue et jugée acceptable, que les doses prescrites sont correctes et que la forme du médicament est adaptée pour favoriser l'observance.
- Plusieurs types de problèmes peuvent se présenter:
  - Sur-médication et poursuite inutile d'un traitement en chronique.
  - Sous-médication: un risque ou une pathologie n'est pas traité alors qu'un traitement approprié serait justifié.
  - Forme et/ou posologie non adaptée au patient.
  - Présence d'effets indésirables et/ou d'interactions médicamenteuses.
  - Cascades thérapeutiques: un effet indésirable est interprété comme étant un nouveau problème médical, générant la prescription d'un nouveau médicament.
  - Problèmes d'observance.
- La sécurité des médicaments est un critère particulièrement crucial pour les personnes âgées vulnérables, souvent affectées par une multimorbidité et exposées à la polymédication. Une **revue de médication régulière** est recommandée, notamment chez les patients âgés qui prennent plus de cinq médicaments de façon chronique, ainsi qu'en cas d'événements suggérant un usage inapproprié (chute, malaise, …). Dans ces situations, un léger bénéfice potentiel sur les symptômes ou le risque à long terme ne suffit pas toujours à justifier les inconvénients du traitement, et l'arrêt de certains médicaments doit parfois être envisagé (*Deprescribing*; *voir Intro.6.7.*), mais il est essentiel d'en discuter au préalable avec le patient (et éventuellement son entourage). Des outils tels que les critères STOPP/START, la liste de Beers, le MAI ou GheOPS existent pour évaluer l'adéquation de chaque médicament pour un patient donné (*voir aussi Intro.6.7.*).
- Un **Formulaire thérapeutique**, dans lequel les médicaments sont sélectionnés pour une population de patients spécifique, est également un moyen de promouvoir l'usage rationnel des médicaments. L'utilisation d'un tel formulaire est recommandée par plusieurs organisations telles que l'Organisation mondiale de la Santé (*OMS*).

Le **Formulaire de soins aux personnes âgées**: un outil d'aide à la prescription rationnelle

- Le "Formulaire de Soins aux Personnes âgées" a été créé en 2003 dans le cadre d'un projet national réunissant les sociétés scientifiques, les organisations professionnelles et les universités, avec le soutien financier de l'INAMI. Ce projet visait à répondre aux critères définis dans l'arrêté royal du 24 juin 1999, qui

fixait les normes pour la reconnaissance des Maisons de Repos et de Soins. Cet arrêté royal détaillait notamment les missions du Médecin Coordinateur et Conseiller (MCC), dont celle de rédiger et d'utiliser un "Formulaire thérapeutique". L'élaboration de ce formulaire a été confiée à l'asbl Farmaka, avec pour source d'inspiration le "Huisartsen Geneesmiddelenformularium" du CPAS de Gand. Depuis 2018, le CBIP a repris le suivi du projet "Formulaire de soins aux Personnes Âgées".

- Le "Formulaire de Soins aux Personnes âgées" est une **liste de médicaments** spécialement sélectionnés pour les personnes très âgées, ici définies arbitrairement comme ayant plus de 80 ans ("80+"). Il vise à traiter les pathologies les plus courantes en médecine générale (soins de première ligne). Un groupe de travail, composé de médecins et de pharmaciens issus du terrain, francophones et néerlandophones, se réunit régulièrement pour actualiser les sélections et les ajuster en fonction des nouvelles publications pertinentes, selon un processus décisionnel prédéfini et en collaboration avec des rédacteurs du CBIP. Les sources de références sont identiques à celles du Répertoire (*voir Intro.2.1.*) auxquelles sont rajoutées 3 revues gériatriques: *Age and Ageing*, le *Journal of the American Medical Directors Association* (JAMDA) et le *Journal of the American Geriatrics Society* (JAGS).
- La sélection n'est ni exhaustive ni contraignante, mais invite à une prescription rationnelle. En général, un seul médicament est choisi au sein d'un groupe thérapeutique. Si pour certaines pathologies courantes, aucune sélection n'est proposée, c'est en raison d'une balance bénéfice-risque jugée défavorable chez la personne âgée.
- Les sélections s'appuient sur les critères de bonne prescription de l'OMS:
  - l'efficacité (basée autant que possible sur des études incluant un nombre suffisant de personnes âgées),
  - la sécurité,
  - l'adéquation pour le patient individuel (entre autres contre-indications et forme pharmaceutique)
  - et le coût. Parfois, lorsque les preuves solides font défaut, la sélection est faite sur base consensuelle de bonne pratique médicale.
- Dans le Répertoire, les sélections sont signalées par le sigle placé à côté des spécialités correspondantes.
- Pour chaque médicament sélectionné, une **fiche médicamenteuse** est accessible sur notre site web via le sigle 80+ en regard des spécialités concernées. L'ensemble des sélections médicamenteuses du formulaire de soins aux personnes âgées sont également regroupées sur *cette page de notre site web* (via l'onglet publications>formulaire de soins aux personnes âgées). Chaque fiche contient les informations suivantes:
  - les indications (éventuellement sous conditions) dans lesquelles le médicament est sélectionné
  - la motivation pour ce choix
  - des points d'attention concernant la prescription de ce médicament ou cette classe médicamenteuse, chez les patients âgés:
    - posologies spécifiques liées à l'âge ou la présence d'une altération de la fonction rénale;
    - conseils pratiques de prise (ou d'administration), de sécabilité;
    - précautions d'usage, en particulier chez les personnes âgées.
  - des rubriques effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses qui sont celles du Répertoire Commenté des Médicaments (pour le groupe thérapeutique auquel appartient le médicament sélectionné).

Intro 6.7. "*Deprescribing*"

- La "déprescription" fait partie intégrante du processus de prescription. Lorsqu'un médicament est devenu inadéquat ou inutile, il faut envisager sa réduction ou son arrêt. Il est essentiel d'en discuter avec le patient (et éventuellement son entourage).
- Une **revue de médication régulière** est recommandée chez les patients qui prennent plus de cinq médicaments de façon chronique, ainsi qu'en cas d'événements suggérant un usage inapproprié (chute, malaise, …). Pour plus d'informations à ce sujet, *Folia de septembre 2024* (Les différents entretiens de Bon

Usage des Médicaments, BUM) et *voir Folia d'avril 2023* (Revue de médication par le pharmacien de référence: nouvelle initiative).

- Des outils tels que les critères STOPP/START, la liste de Beers, le MAI ou GheOPS existent pour évaluer l'adéquation de chaque médicament pour un patient donné.
- Lorsque l'arrêt de médicaments est envisagé, il est préférable, si possible:
  - de diminuer ou stopper un seul médicament à la fois, selon la priorité des problèmes,
  - de procéder au retrait graduel et progressif du médicament (sauf en cas d'effets indésirables dangereux) tout en surveillant l'apparition de symptômes de sevrage ainsi que la réapparition du problème qui était traité par le médicament.
- Voir aussi *BUM Revue de la Médication* et Auditorium (e-learnings):
  - *Médicaments chez la personne âgée – Revue de la médication*
  - *Médicaments chez la personne âgée – Déprescription*
  - *Sevrage des benzodiazépines*
  - *Sevrage progressif des opioïdes*
  - *Arrêt progressif des antidépresseurs*
  - *Médicaments et risque de chute*

Intro 7. Intoxications médicamenteuses et urgences médicales

Intro 7.1. Intoxications médicamenteuses

Voir 20.1. (pour les antidotes) et les *Folia de janvier 2011*.
Pour toute information, on peut contacter à tout moment le Centre Antipoisons (**tél. 070 245 245**). Le Centre Antipoisons dispose également d'une réserve de certains antidotes (plus d'informations via *www.centreantipoisons.be/*).
Une prise en charge méthodique et un traitement s'imposent.
- Il convient en premier lieu de contrôler les *fonctions vitales* et de prendre si nécessaire les mesures classiques de soutien. Une diminution de l'état de conscience due à une hypoglycémie, au monoxyde de carbone ou à des morphiniques doit être immédiatement repérée et traitée de manière adéquate. Cela vaut aussi pour les convulsions provoquées par des intoxications.
- La *gravité* de l'intoxication doit ensuite être évaluée: identification du médicament, quantité et moment de la prise, prise concomitante d'autres substances, telles que drogues ou alcool. Les informations obtenues à l'anamnèse ne sont cependant pas toujours fiables, en particulier en cas d'auto-intoxication intentionnelle, et la gravité de la situation peut être sous-estimée. Les renseignements obtenus à partir de l'examen clinique sont également importants. Il faut toutefois être attentif au fait que l'absence de symptômes peut être faussement rassurante (p.ex. en cas d'intoxication au paracétamol). En cas d'intoxication intentionnelle, une évaluation et une aide psychiatriques urgentes s'imposent.
- Il existe des *antidotes spécifiques* pour un nombre limité d'intoxications. Les antidotes spécifiques sont administrés en milieu hospitalier, rarement en première ligne. Les hôpitaux prenant en charge des cas d'intoxication aiguë doivent bien entendu disposer d'une série d'antidotes. Le Centre Antipoisons peut aider la pharmacie hospitalière à établir une liste des antidotes les plus appropriés au traitement des intoxications aiguës. Les antidotes autorisés en tant que médicaments sont mentionnés dans le chapitre *20.1.*
- Certaines techniques permettent de **contrecarrer l'absorption gastro-intestinale de médicaments ou d'en accélérer l'élimination.** En l'absence d'études randomisées contrôlées, les recommandations suivantes ont été établies sur base d'un consensus d'experts. Le Centre Antipoisons belge donne des conseils aux professionnels de la santé: "*Prise en charge des intoxications aiguës: principes généraux*" (dernière consultation le 04/03/2024).
  - Le *charbon activé*, comme médicament adsorbant, est utile en cas d'ingestion orale d'une quantité potentiellement dangereuse d'un toxique s'il est administré dans l'heure qui suit l'intoxication; un intérêt éventuel en cas d'administration plus tardive n'est pas exclu. En cas d'intoxication avec un médicament sous forme de comprimés à libération prolongée, le charbon activé peut encore être utile plusieurs

heures après la prise. Il convient de tenir compte d'un risque de pneumonie d'aspiration avec le charbon activé chez les patients présentant une diminution de l'état de conscience ou des vomissements.
- Le *lavage gastrique* ne peut pas être effectué de manière systématique. Des facteurs tels que la gravité de l'intoxication, la probabilité que le lavage gastrique entraîne l'élimination d'une quantité cliniquement significative du médicament (entre autres en fonction du délai après la prise) et le risque de la procédure (entre autres aspiration, traumatisme de l'œsophage) doivent être pris en considération.
- Le *déclenchement de vomissements au moyen de sirop d'ipeca* n'a plus de place.
- Un *lavage intestinal* par du polyéthylène glycol est parfois proposé dans certaines intoxications par des médicaments à libération prolongée.
- L'utilisation de *laxatifs* dans les intoxications n'est pas argumentée.
- La *diurèse forcée* par diurétiques de l'anse (*voir 1.4.1.2.*) ou la *diurèse alcaline* sont rarement indiquées, et concernent uniquement les produits qui sont éliminés tels quels par le rein et sont réabsorbés au niveau tubulaire (une diurèse alcaline peut par exemple être indiquée chez certains patients présentant une intoxication aux salicylates).
- Une *hémodialyse* et *d'autres techniques d'épuration* peuvent être utiles dans un nombre limité d'intoxications.
- *L'administration intraveineuse d'une émulsion lipidique* peut être utile dans les intoxications sévères aux anesthésiques locaux; la place dans d'autres intoxications n'est pas clairement établie.
- Dans certaines intoxications, on peut également utiliser du **glucose hypertonique avec de l'insuline**.

Intro 7.2. Médicaments de la trousse d'urgence du généraliste

Il n'est pas facile de déterminer le contenu rationnel d'une trousse d'urgence. Le choix repose dès lors en grande partie sur l'expérience personnelle. Les exigences d'un médecin pratiquant à proximité d'un hôpital disposant d'un service d'urgence spécialisé et d'un service d'aide médicale urgente (SAMU) seront différentes de celles d'un médecin pratiquant loin d'un tel hôpital. Il faut aussi insister sur les exigences de conservation de certains médicaments, ainsi que sur la nécessité de respecter les dates de péremption.
Le pharmacien peut délivrer des médicaments à usage humain pour la trousse d'urgence d'un prescripteur s'ils ont été prescrits sur un document papier original, daté et signé, reprenant le nom et l'adresse du prescripteur, ainsi que la mention "trousse d'urgence" (AR du 21 janvier 2009).
Un contenu-type d'une trousse d'urgence destinée au généraliste est proposé dans le *Tableau If.* La liste ne retient dans chaque cas qu'un seul produit parmi d'autres possibilités parfois nombreuses, ce qui n'exclut évidemment pas d'autres choix. Il va de soi qu'il est utile d'avoir à disposition des aiguilles et des seringues, un cathéter périphérique ainsi qu'une chambre d'expansion; dans certains cas, une aiguille de perfusion et une solution de perfusion, et éventuellement de l'oxygène sous forme liquide avec un masque à oxygène, peuvent aussi être utiles.
Le Groupe de Travail "Développement Recommandations de Bonne Pratique Première Ligne" a publié un guide de pratique clinique concernant l'utilisation de la trousse d'urgence: "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 1)" (Cloetens H et al., 13/11/2020; via *ebp-guidelines.be* ou le site Web de *Domus Medica*) et « Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 2) » (Cloetens H et al., 21/09/2022; via *ebp-guidelines.be*).

Tableau If. Médicaments de la trousse d'urgence

AINS	diclofénac amp. 75 mg/3 ml (i.m.)
Analgésiques	- paracétamol (oral) - morphine amp. 10 mg/1 ml (s.c. - i.m. - i.v)
Antagoniste des opioïdes	naloxone amp. 0,4 mg/1 ml (i.m.-i.v.)
Antiagrégant	acide acétylsalicylique 160 - 325 mg comprimés, de

	préférence sous forme soluble
Vasodilatateur	dinitrate d'isosorbide compr. (sublingual) 5 mg
Agitation (sans signes de psychose ni suspicion de psychose)	lorazépam compr. 1 mg et 2,5 mg Expidet® midazolam amp. i.m. 15 mg/3 ml (ou 5 mg/5ml)
Antiémétique	métoclopramide amp. 10 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
Antiépileptiques	midazolam amp. i.m. 15 mg/3 ml; enfants : - enfants < 25 kg: midazolam amp. i.m. 5 mg/5 ml (les ampoules peuvent aussi être administrées par voie buccale, mais il s'agit d'une utilisation *off-label*); - enfants jusqu'à 18 ans : aussi midazolam solution buccale (ser. préremplie) ou éventuellement diazépam amp. 10 mg/2 mg via rectiole
Anticholinergique	p.ex. bipéridène 5 mg/1 ml amp. (non disponible en Belgique, envisager importation)
Antihistaminique par voie parentérale	p.ex. clémastine 2 mg/2 ml amp. (non disponible en Belgique, envisager importation)
Antipsychotique	halopéridol amp. 5 mg/1 ml (i.m.) rispéridone compr. (séc.) 1 mg ou 2 mg
Anxiolytique	benzodiazépine à durée d'action intermédiaire (oral), p.ex. lorazépam compr. 1 mg et 2,5 mg Expidet®
Bronchodilatateurs	- salbutamol pour inhalation en flacon pressurisé - ipratropium pour inhalation en flacon pressurisé
Corticostéroïdes	- méthylprednisolone amp. 40 mg/ml et 125 mg/2 ml (i.m. - i.v.) (de préférence sans agent conservateur) et compr. 32 mg (oral) - bétaméthasone gouttes 0,5 mg/ml (oral)
Diurétique	furosémide amp. 20 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
Médicaments hyperglycémiants	- glucagon amp. 1 mg/1 ml Hypokit (i.m. - i.v. - s.c.) ou poudre unidose nasale (3 mg) - glucose amp. 3 ou 5 g/10 ml (i.v.) ou perfusion 10%
Ocytocique	ocytocine amp. 10 U/1 ml (i.m. ou i.v. lente)
Sympathicomimétique	Adrénaline (syn. épinéphrine) amp. 1 mg/1 ml (1/1.000) (i.m.) ou en seringue préremplie, ou seringue auto-injectable pour adultes et seringue auto-injectable pour enfants

Intro 7.3. Traitement des réactions anaphylactiques

- Les réactions anaphylactiques sont toujours potentiellement fatales. La survenue d'une réaction anaphylactique doit être considérée comme une urgence, et il convient dans la pratique ambulatoire d'appeler les services de secours au numéro 112.
- Parmi les **médicaments susceptibles de provoquer des réactions anaphylactiques**, on compte: les IECA et

les sartans, les pénicillines, les céphalosporines, l'acide acétylsalicylique, les AINS, les agents chimiothérapeutiques, les produits de contraste, les anesthésiques locaux, les vaccins (*voir 12.1.* > Précautions particulières). Des réactions croisées sont possibles, par exemple entre les différentes pénicillines, entre les différents AINS ou entre les pénicillines et certaines céphalosporines.

- Les β-bloquants peuvent aggraver l'évolution d'une réaction anaphylactique et diminuer la réponse à l'adrénaline.
- **Prise en charge de l'anaphylaxie** [source: "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins" (*2020, WOREL, Ebpracticenet*)]:
  - **En cas de problèmes hémodynamiques ou de problèmes respiratoires, une prise en charge en urgence est nécessaire.**
  - **L'***adrénaline* **(syn. épinéphrine) est l'élément essentiel du traitement et doit être administrée immédiatement en cas de suspicion de choc anaphylactique.**
    - **Formes pharmaceutiques (***voir 1.9.1.***):**
      - L'adrénaline est disponible sous forme d'ampoules de 1 ml contenant 0,4 mg ou 1 mg d'adrénaline.
      - L'adrénaline est également disponible sous forme de seringues auto-injectables (stylo prérempli) à usage intramusculaire contenant 0,15 mg adrénaline/dose (pour l'usage chez l'enfant <20 kg) ou contenant 0,3 mg adrénaline/dose (pour l'usage chez l'enfant >20 kg et l'adulte), ce qui peut être utile par exemple pour les personnes avec une allergie connue aux piqûres d'abeilles, de guêpes ou de bourdons, aux cacahuètes, ou aux poissons et aux crustacés (*voir 1.9.1.*). Les patients et leur entourage doivent toutefois recevoir des instructions en ce qui concerne la dose à utiliser et la manière de procéder [*voir Folia de février 2013*]. Les médecins et autres professionnels de la santé rarement confrontés aux réactions anaphylactiques peuvent utiliser des seringues auto-injectables. Nota bene : les seringues auto-injectables ont une durée de conservation limitée (de 19 mois à 2 ans, selon la spécialité).
    - **Effets indésirables:** l'adrénaline peut être associée à des effets indésirables tels qu'une ischémie myocardique, des arythmies cardiaques et une crise hypertensive, mais ceux-ci sont rares en cas d'administration intramusculaire de doses correctes.
    - **Voie d'administration:**
      - L'administration intramusculaire au niveau de la face latérale de la cuisse est à préférer à l'administration sous-cutanée en raison d'une meilleure absorption en cas d'hypotension.
      - Une injection intraveineuse ne peut être effectuée que par une équipe spécialisée; pour ce faire, la solution d'adrénaline doit d'abord être diluée (à 1/10.000) et l'injection doit se faire lentement, sous monitoring cardiaque.
    - Dose d'adrénaline: *voir Tableau Ig.*

Tableau Ig. Dose d'adrénaline

- De l'**oxygène** est administré à haut débit au moyen d'un masque à oxygène, s'il est disponible.
- L'inhalation de **β2-mimétiques à courte durée d'action** est recommandée pour soulager les symptômes respiratoires dus à la bronchoconstriction, en cas d'effet insuffisant de l'adrénaline sur la bronchoconstriction.
- Les corticostéroïdes ne sont plus considérés comme un élément essentiel de la prise en charge aiguë de l'anaphylaxie. Il n'est pas suffisamment prouvé que les corticostéroïdes aient un effet positif sur la mortalité, et les données probantes concernant leur capacité à raccourcir la durée de la réaction anaphylactique et à empêcher une détérioration tardive, sont de faible qualité. Le "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins" (*2020, WOREL, Ebpracticenet*) conclut que l'administration d'un corticostéroïde peut être "envisagée", mais son administration par le médecin généraliste n'est pas considérée prioritaire. Si l'on décide d'administrer un corticostéroïde, la méthylprednisolone est recommandée à la dose de 2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 125 mg par

voie intramusculaire (de préférence sans conservateur), ou 32 mg par voie orale.

- Un *antihistaminique H1* est généralement aussi administré, *par voie orale ou parentérale*, en cas d'urticaire, d'œdème et/ou de démangeaisons. Ce traitement a toutefois peu d'effet sur l'hypotension et le bronchospasme, et n'a donc pas de place dans la prise en charge urgente des réactions anaphylactiques.

- Une réaction allergique qui se limite à des symptômes cutanés ne répond pas à la définition d'anaphylaxie. S'il n'y a que des symptômes cutanés, l'administration d'adrénaline n'est pas nécessaire et un antihistaminique H1 par voie orale ou intramusculaire, éventuellement associé à un corticostéroïde par voie orale ou intramusculaire, est souvent suffisant.

Intro Liste des références