

Folia

Pharmaco- therapeutica

Été, voyages et médicaments:
mise à jour

> **p. 37**

Bon à savoir: visualisation des
« médicaments les moins chers »
dans les tableaux comparatifs des
prix sur le site Web du CBIP

> **p. 42**

Principaux changements dans
l'édition 2012 du Répertoire
Commenté des Médicaments

> **p. 43**

Informations récentes mars 2012

> **p. 44**

Pharmacovigilance: risque cardio-
vasculaire des stimulants centraux
utilisés dans l'ADHD

> **p. 45**

Périodique mensuel
Mai 2012
Volume 39
Numéro 5

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme chaque année, le numéro des Folia de mai aborde quelques points pharmacothérapeutiques ayant trait aux voyages et à l'été en général. Le présent numéro se penche plus spécialement sur la maladie de Lyme, le mal d'altitude, le risque de thrombose veineuse profonde suite à un long voyage, la diarrhée du voyageur, la fièvre au retour d'un voyage et l'irritation cutanée.

La nouvelle édition du Répertoire Commenté des Médicaments est actuellement en cours de distribution. Outre la mise à jour classique des textes introductifs, quelques petits changements ont à nouveau été apportés cette année. Les rubriques « Interactions » et « Grossesse et allaitement » ont encore une fois été passées au crible et adaptées. Vous pouvez trouver de plus amples informations sur cette révision systématique dans le présent numéro, ainsi que dans le Répertoire.

Les changements récents concernant la prescription en DCI ont également des répercussions sur notre site Web (www.cbip.be). Le présent numéro essaie d'apporter quelques éclaircissements à ce sujet.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

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

COMITE DE REDACTION

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

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

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

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

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

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

Maladie de Lyme

Le présent article propose une mise à jour des messages discutés dans les Folia de mai 2007 et de mai 2008.

La maladie de Lyme (syn. borréliose de Lyme) est causée par le spirochète *Borrelia burgdorferi* et est transmise par une piqûre de tique. L'incidence augmente dans plusieurs pays européens dont la Slovénie par exemple.

Prévention de la maladie de Lyme

- Il n'existe pas de vaccin contre la maladie de Lyme. Il existe par contre un vaccin contre l'encéphalite à flavivirus, également transmise par les tiques, mais qui est différente de la maladie de Lyme.

- La meilleure mesure préventive consiste à éviter les piqûres de tiques en portant par exemple des vêtements couvrants et en utilisant des répulsifs. Les répulsifs à base de DEET (diéthyltoluamide), à appliquer toutes les 4 à 6 heures, sont à préférer. La concentration optimale de DEET dans ces répulsifs est de 20 à 50 %; chez les femmes enceintes et les enfants, la concentration ne doit pas dépasser 30 %. Il est conseillé, en particulier chez les femmes enceintes et les enfants, de rincer le répulsif lorsqu'une protection n'est plus requise.

- Après une randonnée dans une région à risque, il est recommandé de rechercher activement la présence de tiques sur la peau. Pour éviter la contamination par *Borrelia burgdorferi*, il convient de retirer la tique dans les 24 heures suivant la piqûre, à l'aide d'une pince adéquate ou d'une pince, d'un crochet ou d'un lasso à tiques.

- Dans le contexte belge, l'administration systématique d'un antibiotique après une piqûre de tique en prévention de la maladie de Lyme n'est pas indiquée. Il convient toutefois de surveiller

la peau autour de la piqûre pendant 30 jours, certainement si la tique est restée longtemps accrochée, ce qui permet d'instaurer rapidement un traitement en cas d'apparition d'un érythème migrant ou d'un lymphocytome.

Diagnostic, stades cliniques et indications de traitement

- L'érythème migrant est la manifestation clinique la plus fréquente de la maladie de Lyme (environ 80 %) et indique une infection locale survenue récemment. Lorsque cette éruption cutanée typique apparaît, aucun test diagnostique supplémentaire n'est en principe nécessaire, mais une antibiothérapie doit être instaurée immédiatement. Même sans antibiotiques, cette éruption cutanée disparaîtra dans de nombreux cas, mais le traitement vise surtout à prévenir la dissémination du germe dans l'organisme et les complications qui peuvent en résulter. Sous antibiothérapie, l'érythème migrant disparaît généralement dans les 7 à 14 jours.

- Des symptômes d'arthrite ou une atteinte du système nerveux central ou une atteinte cardiaque indiquent une infection disséminée à un stade précoce, et apparaissent dans l'année suivant l'infection. Avant d'instaurer un traitement, il convient de confirmer le diagnostic par la détermination des anticorps IgG et IgM. Une sérologie positive en l'absence de symptômes ne signifie pas nécessairement la présence d'une borréliose de Lyme active; même chez les patients traités avec succès, des taux accrus d'anticorps IgM ou IgG peuvent persister pendant des années.

Traitement

Un traitement oral est en principe indiqué en cas d'érythème migrant ou d'autres manifesta-

tions cutanées, et pour le traitement initial en cas d'atteinte cardiaque. La doxycycline constitue le premier choix. L'amoxicilline, le céfuroxime axétil, la pénicilline V ou l'azithromycine sont proposés comme alternatives; l'azithromycine est surtout utilisée chez les femmes enceintes et les enfants allergiques aux pénicillines. Les doses sont mentionnées dans le tableau.

Dans certaines formes de la maladie de Lyme (p. ex. en cas d'atteinte cérébrale), un traitement parentéral est indiqué. La ceftriaxone est le premier choix; d'après une étude réalisée en Europe chez des adultes présentant une atteinte cérébrale, la doxycycline par voie orale serait aussi efficace que la ceftriaxone en intraveineux.

Tableau: antibiotiques par voie orale dans la maladie de Lyme

	Durée du traitement	Posologie adulte	Posologie enfant
Doxycycline	14 jours ¹	200 mg p.j. en 2 prises ²	> 8 ans ² : 4 mg/kg/j en 2 prises
Amoxicilline	14 jours	1,5 g p.j. en 3 prises	50 mg/kg/j en 3 prises
Céfuroxime axétil	14 jours	1 g p.j. en 2 prises	30 mg/kg/j en 2 prises
Pénicilline V	14 jours	1,5 g à 3 g p.j. en 3 prises	100 mg/kg/j en 3 prises
Azithromycine	5 à 10 jours	500 mg p.j. en 1 prise	10 mg/kg/j en 1 prise

¹ Une étude, menée en Amérique, a révélé qu'un traitement pendant 10 jours est suffisant, mais on ne dispose pas de preuves démontrant qu'il en est de même en Europe.

² La doxycycline est contre-indiquée en période de grossesse et chez les enfants âgés de moins de 8 ans (selon certains experts, de moins de 12 ans).

[*The Lancet* 2012;379:461-73 (doi:10.1016/S0140-6736(11)60103-7);

Curr Opin Infect Dis 2009;22:450-4 (doi:10.1097/QCO.0b013e32832ee880);

Tijdschr Geneesk 2009;65:815-23 (doi:10.2143/TVG.65.18.2000610)]

Mal d'altitude

Le présent texte est une mise à jour de l'article dans les Folia de mai 2007. Le mal d'altitude se caractérise par des céphalées, associées à au moins un des symptômes suivants: (1) perte d'appétit, nausées, vomissements, (2) fatigue, faiblesse, (3) vertiges, (4) insomnie. Dans de rares cas peuvent apparaître des complications tels qu'un œdème pulmonaire et un œdème cérébral dont l'issue peut être fatale. La plupart des cas de mal d'altitude sont dus à une période d'acclimatation insuffisante à des altitudes

de plus de 3.000 mètres. Une ascension trop rapide signifie pour une personne ayant séjourné les jours précédents dans nos contrées monter plus de 500 mètres par jour **et** loger à plus de 2.500 mètres. En cas d'ascension trop rapide, on estime le risque du mal d'altitude à 25 % à partir de 3.500 à 4.000 mètres, et à 45 % à partir de 5.000 mètres. La sensibilité au mal d'altitude est variable d'un individu à l'autre. Les personnes ayant déjà présenté des symptômes de mal d'altitude ont un risque accru de

présenter à nouveau de tels symptômes lors d'un voyage ultérieur à haute altitude.

Prévention

En prévention du mal d'altitude, les mesures suivantes sont conseillées.

- Prévoir une ascension lente et un temps d'acclimatation suffisant (séjourner d'abord quelques jours à \pm 2.000 mètres d'altitude; à partir de 3.000 mètres d'altitude, ne pas gravir plus de 300 mètres par jour, et prévoir une journée de repos par ascension de 1.000 mètres).
- Eviter les somnifères et l'alcool.
- Veiller à avoir une hydratation suffisante.
- La prise préventive du diurétique acétazolamide n'est en principe recommandée que chez les personnes ayant déjà présenté des symptômes de mal d'altitude.
- Si un traitement préventif est néanmoins instauré, on commence généralement 1 jour avant d'atteindre 3.000 mètres d'altitude par une dose de 250 à 500 mg (environ 7 mg/kg) d'acétazolamide par jour en 2 prises, et ce jusque 2 jours après avoir atteint l'altitude finale. Les effets indésirables les plus fréquents sont des paresthésies et un goût métallique désagréable en cas de consommation de boissons gazeuses, ainsi qu'une diurèse accrue. La dexaméthasone (8 mg p.j. en plusieurs prises) peut également être utilisée en prévention, mais ceci n'est recommandé qu'en cas de contre-indication à l'acétazolamide ou lorsqu'un effet rapide s'avère nécessaire, par ex. lorsqu'une ascension rapide est inévitable. Les données concernant l'efficacité d'extraits de Ginkgo biloba dans la prévention du mal d'altitude sont contradictoires.

Traitement

Le traitement le plus efficace pour toutes les formes de mal d'altitude est de descendre accompagné de 300 à 1.000 mètres, ce qui est particulièrement important en cas d'œdème pulmonaire ou cérébral. Il faut absolument éviter de monter plus haut.

- En cas de *symptômes légers*, du repos, une hydratation suffisante et un traitement antalgique éventuel peuvent suffire. Dans l'avis de l'Institut de Médecine Tropicale, l'acétazolamide est néanmoins recommandé: l'acétazolamide (500 mg p.j. en 2 prises) est dès lors débuté de préférence dès les premiers symptômes de mal d'altitude, et poursuivi pendant 2 à 3 jours (ou moins longtemps si l'on peut descendre immédiatement à une plus faible altitude). La prise de liquides n'a pas d'effet sur le mal d'altitude, mais est utile pour exclure une déshydratation comme cause des symptômes.
- En cas de *symptômes modérément sévères à sévères*, un traitement par oxygène, acétazolamide (500 mg p.j. en 2 prises) et/ou dexaméthasone (débuter par 8 mg, ensuite 4 mg toutes les 6 heures) est à envisager; d'après certains experts, il est préférable en cas de symptômes modérément sévères à sévères d'opter pour une association d'acétazolamide et de dexaméthasone. L'acétazolamide peut être arrêté dès que les symptômes ont disparu; ceci peut prendre jusqu'à 24 heures et les céphalées peuvent s'aggraver temporairement. Pour la dexaméthasone, il est recommandé de poursuivre le traitement aussi longtemps que persiste le risque de mal d'altitude. En cas d'œdème pulmonaire, la nifédipine peut être indiquée. [*BritMedJ* 2011;343:d4943 (doi:10.1136/bmj.d4943); www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/faltitude.pdf]

Risque de thrombose veineuse profonde en cas de vol prolongé

Plusieurs études épidémiologiques et méta-analyses ont révélé un risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP) en cas de vol prolongé (> 8 heures ou > 5000 km), en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque thromboembolique tels que des antécédents de thromboembolie veineuse, une intervention chirurgicale récente, une affection maligne, une obésité sévère, la grossesse, des troubles thrombophiliques. Bien que le risque de TVP paraisse environ 3 fois plus élevé chez les passagers de vols de longue distance que dans la population générale, ce risque reste très faible en valeur absolue. Par ailleurs, le risque de thromboembolie veineuse existe également en cas de voyage prolongé en train, en autobus ou en voiture. Certaines mesures telles que bouger régulièrement les jambes, bien s'hydrater et porter des vêtements amples peuvent être prises pour diminuer ce risque. Il n'est pas prouvé que la déshydratation, le fait de voyager en classe

économique ou de consommer des boissons alcoolisées augmentent davantage le risque de TVP. Chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de TVP, le port de bas de compression adaptés jusqu'aux genoux est certainement à recommander. Des données limitées suggèrent que l'administration prophylactique d'une dose unique d'une héparine de bas poids moléculaire (généralement 2 à 6 heures avant le départ) a un faible effet favorable sur le risque de TVP asymptomatique. En ce qui concerne le risque de TVP symptomatique, on ne dispose pas de données. Un tel traitement prophylactique n'est à envisager que chez les patients présentant un ou plusieurs autres facteurs de risque thromboembolique et chez qui on estime que les avantages escomptés contrebalancent les risques du traitement. L'acide acétylsalicylique n'est pas efficace en prévention des TVP et n'est certainement pas recommandé dans ce contexte [*Chest* 2012 ; 141 ; e195S-e226S (doi :10.1378/chest.11-2296)].

Diarrhée du voyageur

La prise en charge de la diarrhée du voyageur a été discutée dans les *Folia* de mai 2007 et de mai 2009. Quelques compléments d'information sont apportés ici.

- Le **nifuroxazide**, un antiseptique intestinal, est parfois proposé dans la prévention et le traitement de la diarrhée du voyageur. Les spécialités à base de nifuroxazide ont été retirées du marché belge en 2007 en raison du manque de preuves d'efficacité. Le nifuroxazide est toutefois encore disponible en Belgique sous forme de poudre pour la préparation magistrale.

Selon une analyse parue dans *La Revue Prescrire* [1999;19:489-90], une diminution d'une selle par jour pendant les 2 premiers jours de traitement a été constatée dans une étude randomisée contrôlée par placebo, mais sans effet sur le risque de déshydratation. Par ailleurs, des réactions allergiques rares mais graves ont été rapportées avec le nifuroxazide. L'utilisation du nifuroxazide n'est pas justifiée et n'est mentionnée dans aucune recommandation concernant la diarrhée du voyageur (entre autres celle de l'Institut de

Médecine Tropicale: via www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/freizigersdiarree.htm.
- Dans les recommandations de l'Institut de Médecine Tropicale concernant la diarrhée du voyageur, on signale que les personnes traitées par des **inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique** sont plus sensibles aux formes graves de diarrhée. Dans les sources que nous avons consultées (*Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas*), on signale en effet que l'utilisation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) augmente le risque d'infections gastro-intestinales, entre autres à *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* ou *Salmonella*; ceci n'est pas signalé dans ces sources pour les antihistaminiques H₂. Les preuves d'un risque d'infection accru proviennent principalement d'études observationnelles, et les risques relatifs varient dans ces études de 4,2 à 8,3 en ce qui concerne *Salmonella*, de

3,5 à 11,7 en ce qui concerne *Campylobacter*, et de 1,2 à 5 en ce qui concerne *Clostridium* [*Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269-81; (doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x)]. Concernant l'utilisation préventive d'antibiotiques ou d'autres médicaments dans le cadre de la diarrhée du voyageur chez les personnes prenant des IPP, il n'y a pas d'unanimité. Le fait qu'un voyageur soit traité par un IPP ne justifie pas l'administration prophylactique d'antibiotiques, sauf comme pour tous les voyageurs, en présence de facteurs de risque tels qu'une maladie inflammatoire de l'intestin ou une insuffisance rénale. Il va de soi que les mesures préventives classiques (être attentif à ce que l'on mange et ce que l'on boit, hygiène des mains) et la prise en charge correcte de la diarrhée du voyageur (p.ex. autotraitement rapide par des antibiotiques en cas de symptômes de dysenterie) restent primordiales.

Fièvre au retour d'un voyage

Les maladies associées à de la fièvre ($t^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$) au retour d'un voyage sont fréquentes et leur évolution est variable, allant d'une affection spontanément résolutive à une maladie grave pouvant être fatale. Les causes fréquentes de fièvre sont la malaria, la grippe, la dengue, les infections à *Rickettsia*, des syndromes viraux aspécifiques et la diarrhée bactérienne, mais la fièvre peut également être provoquée par des maladies non infectieuses telles qu'une embolie pulmonaire ou par des médicaments. La prise en charge consiste en premier lieu à identifier les maladies à risque vital, les maladies nécessitant un traitement urgent, et les maladies contagieuses susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.

L'évaluation correcte du voyageur présentant de la fièvre consiste en une anamnèse détaillée, un examen clinique approfondi et des analyses biologiques appropriées. L'apparition d'une éruption cutanée doit faire envisager la possibilité de la dengue ou d'une infection à *Rickettsia*. Chez toute personne développant de la fièvre dans les premiers mois suivant un retour des tropiques, il convient d'envisager la possibilité d'une malaria, même lorsqu'un traitement médicamenteux préventif a été pris; un traitement rapide et adéquat s'impose. Si la fièvre perdure plus de 7 jours, il faut penser à une infection intestinale bactérienne, p. ex. à *Salmonella* ou à *Shigella* [*Australian Prescriber* 2012;35:10-4].

Irritation cutanée

En cas d'irritation cutanée due au contact avec certains végétaux ou à des piqures ou morsures de certains insectes, des mesures simples telles que la pulvérisation d'eau fraîche et le lavage à l'eau et au savon sont généralement suffisantes pour apaiser et éviter les surinfections. Si nécessaire, l'application locale d'un émollient [voir Folia d'avril 2007] ou d'un glucocorticoïde peu puissant tel que l'hydrocortisone (0,5 à 1%) peut être utile. Il convient toutefois d'éviter les gluco-

corticoïdes en cas de blessure ouverte, et de ne pas les appliquer de manière étendue, prolongée ou répétée, ni sous pansement occlusif ou dans les plis cutanés, surtout chez les jeunes enfants. Les produits à base d'anesthésiques locaux, d'antihistaminiques H₁ ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas plus efficaces que l'hydrocortisone et sont associés à un risque plus élevé d'effets indésirables, notamment d'allergies. [La Revue Prescrire 2011 ;31 : 594-9]

Bon à savoir

VISUALISATION DES "MÉDICAMENTS LES MOINS CHERS" DANS LES TABLEAUX COMPARATIFS DES PRIX SUR LE SITE WEB DU CBIP

Quelques changements ont été apportés sur le site Web du CBIP suite aux décisions administratives prises au sujet de la « prescription en DCI ». Dans les tableaux comparatifs des prix, accessibles en cliquant sur le symbole euro mentionné auprès de chaque conditionnement, on trouve un aperçu des spécialités contenant les mêmes substances actives aux mêmes concentrations (par ex., l'amoxicilline à 500 mg par voie orale). Ces spécialités sont classées du médicament le moins cher au médicament le plus cher, selon un index qui tient compte du prix public par unité (par comprimé par ex.) et du remboursement. On y mentionne également quels sont les médicaments au sein de chaque groupe qui appartiennent à la catégorie des « médicaments bon marché » (symbole \ominus sur notre site Web).

Depuis le 1^{er} avril 2012, de nouvelles règles relatives à la prescription en DCI sont entrées en application [voir www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/general-information/prescription/index.htm]. Une nouvelle catégorie de « médicaments les moins chers » a été définie par l'INAMI pour les spécialités répondant aux conditions requises (voir lien ci-dessus). Les critères utilisés pour attribuer le statut de « médicament le moins cher » diffèrent de ceux qui

sont utilisés pour le statut « bon marché » : ces différences viennent surtout du fait que le statut « moins cher » est considéré pour chaque taille de conditionnement disponible.

Dans les tableaux comparatifs des prix sur notre site Web, les spécialités indiquées par l'INAMI comme étant « les moins chères » apparaissent sur fond vert clair. Le statut de « médicament le moins cher » peut être attribué à des médicaments ayant le statut « bon marché » (symbole \ominus sur notre site Web), mais étant donné qu'il doit y avoir au moins 2 choix possibles par conditionnement, il arrive parfois aussi que des médicaments qui ne sont pas considérés comme « bon marché » (symbole $\underline{\circ}$ ou \circ) aient également le statut de « médicament le moins cher » ; un exemple peut être trouvé dans le tableau comparatif des prix de la rosuvastatine.

Les spécialités avec le symbole \ominus qui n'ont pas le statut de « médicament le moins cher » apparaissent sur fond gris ; un exemple peut être trouvé dans le tableau comparatif des prix de la simvastatine.

Les spécialités avec le symbole $\underline{\circ}$ ou \circ qui n'ont pas le statut de « médicament le moins cher », ainsi que les médicaments non remboursés, apparaissent sur fond blanc.

PRINCIPAUX CHANGEMENTS DANS L'ÉDITION 2012 DU RÉPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS

La nouvelle édition du Répertoire Commenté des Médicaments (2012) est actuellement en cours de distribution. La version imprimée reprend les spécialités disponibles en Belgique au 1^{er} janvier 2012. La version électronique du Répertoire sur notre site Web (www.cbip.be) est adaptée à la version imprimée de 2012, mais avec les spécialités disponibles au 1^{er} mai 2012.

- Comme chaque année, les **textes introductifs** des différents chapitres ont été révisés, entre autres grâce à la collaboration de nombreux experts. Ces textes introductifs visent à positionner les médicaments, avec leurs avantages et inconvénients. Ils donnent un aperçu de l'état des connaissances actuelles en pharmacothérapie, sans en donner tous les détails possibles. C'est le cas par exemple pour les effets indésirables dont la fréquence et la gravité sont des éléments déterminants dans la décision de les mentionner ou non dans le Répertoire. La sélection d'informations pertinentes du point de vue clinique n'est pas toujours facile non plus en ce qui concerne les informations sur les interactions et l'usage de médicaments en période de grossesse et d'allaitement (voir ci-dessous), d'autant plus que les sources faisant autorité ne sont pas toujours unanimes à ce sujet.

- En ce qui concerne l'**Introduction** du Répertoire, les changements suivants ont été apportés.

- L'Introduction est mieux structurée, avec numérotation des (sous-)chapitres, ce qui permet un renvoi plus direct des chapitres

du Répertoire vers l'Introduction.

- Les tableaux d'interactions CYP ont été mis à jour selon une méthodologie standardisée, décrite dans le chapitre Intro.2. Le tableau récapitulatif Ic de l'édition 2011 qui reprenait toutes les interactions mentionnées dans le Répertoire a été supprimé.

- Les **rubriques "Grossesse et allaitement"** ont été révisées avec une attention particulière dans tout le Répertoire. L'ouvrage *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* (Briggs et al., 9^e édition, 2011) a été utilisé comme principale référence.

- Les **antidépresseurs** (chapitre 10.3.) sont maintenant classés en fonction de leur structure chimique et de leur mécanisme d'action. La sélectivité du mécanisme d'action n'est cependant jamais complète, et il n'est pas toujours clair dans quelle mesure les différences dans le mécanisme d'action induisent des avantages ou des inconvénients ayant un impact clinique.

- Les **adresses utiles**, ainsi que les **manuels, périodiques et sites Web** concernant les médicaments ont été rassemblés dans une annexe, à la fin du Répertoire.

- **Toute suggestion ou remarque concernant le contenu** du Répertoire peut être envoyée à redaction@cbip.be. Les remarques concernant les **spécialités** peuvent être envoyées à specialites@cbip.be. Les remarques peuvent également être envoyées par courrier postal à l'adresse suivante: CBIP, c/o Campus Heymans, Blok B, 1ste verdieping, c/o De Pintelaan 185, 9000 Gent.

- Comment se procurer un exemplaire de l'édition 2012 du Répertoire?

- Les personnes qui reçoivent régulièrement les publications du C.B.I.P. recevront automatiquement un exemplaire du Répertoire dans le courant du mois de mai ou juin.
- Les personnes qui ne reçoivent pas nos publications et qui sont actives dans le secteur des soins de santé peuvent demander un exemplaire du Répertoire à l'adresse de correspondance à Bruxelles : C.B.I.P., c/o Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), Eurostation, bloc II, 8^e étage, Place Victor Horta 40, bte 40, 1060 Bruxelles. E-mail: administration@cbip.be
- Les universités, les Hautes Ecoles, certaines écoles de l'enseignement secondaire et les hôpitaux ayant manifesté un intérêt pour cet ouvrage les années précédentes, ont reçu un courrier leur demandant de préciser les quantités souhaitées.
- Les maisons de repos et de soins, et les autres organismes actifs dans le secteur des soins de santé désirant recevoir des Répertoires, peuvent comme chaque année en faire la demande à l'adresse mentionnée ci-dessus.
- Quatre exemplaires maximum seront expédiés par la poste; toute commande excédentaire devra être retirée sur rendez-vous à l'adresse mentionnée ci-dessus.

Informations récentes mars 2012

Pour les « Informations Récentes » d'avril-mai 2012, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de juin 2012.

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

- Une nouvelle **association estroprogestative à base d'éthinylestradiol et de chlormadinone (Helen®▼**; chapitre 6.2.1.1.) est proposée pour la contraception orale. La chlormadinone, déjà commercialisée depuis de nombreuses années dans d'autres pays, est un progestatif avec des propriétés antiandrogéniques comme la cyprotérone et la drospirénone. L'efficacité de l'association d'éthinylestradiol (30 µg) et de chlormadinone (2 mg) en termes de contraception ou d'effets sur l'acné ne semble pas supérieure à celle de l'association d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel. Le profil d'effets indésirables de cette nouvelle association estroprogestative semble comparable à celui des autres associations estroprogestatives; l'éventualité d'un risque thromboembolique

accru par rapport aux autres associations estroprogestatives n'est pas établie.

- Le **rufinamide (Inovelon®▼**; chapitre 10.7.3.4.) est un nouvel antiépileptique proposé comme traitement adjuvant dans les crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Ses effets indésirables consistent surtout en de la somnolence, des vertiges, des céphalées et des vomissements. Le rufinamide est un inducteur du CYP3A4. Il s'agit d'un médicament orphelin.

- Il faut également signaler le **retrait du marché** de la pholcodine (Cotrane Folcodine®) et de l'oxétorone (Nocertone®), des médicaments utilisés sans beaucoup de preuves, respectivement dans le traitement de la toux et dans le traitement prophylactique de la migraine.

RISQUE CARDIO-VASCULAIRE DES STIMULANTS CENTRAUX UTILISÉS DANS L'ADHD

Comme déjà signalé antérieurement dans les Folia, il existe depuis plusieurs années une inquiétude quant aux risques cardio-vasculaires liés à l'utilisation de stimulants centraux tels que le méthylphénidate (Rilatine®) et l'atomoxétine (Strattera®), dans le traitement de l'ADHD [voir Folia de juillet 2006 et juin 2008].

Dans les Folia de juin 2008, les recommandations suivantes ont été formulées. Avant d'instaurer un traitement par un stimulant central, il convient d'effectuer un examen clinique et une anamnèse personnelle et familiale afin de rechercher d'éventuels facteurs de risque cardio-vasculaire. La réalisation systématique d'un ECG, comme recommandé par l'*American Heart Association*, fait l'objet de discussions. Il faut rappeler qu'avec l'atomoxétine, il existe un risque d'allongement de l'intervalle QT (au sujet de l'allongement de l'intervalle QT, voir l'Introduction du Répertoire Commenté des Médicaments).

En 2011, le groupe de travail pharmacovigilance de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a réévalué les effets cardio-vasculaires de l'atomoxétine, en particulier au niveau du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Dans la majorité des cas, l'effet cardio-vasculaire de l'atomoxétine semble faible (accroissement du rythme cardiaque < 10 battements/minute, élévation de la pression artérielle < 5 mmHg). Chez 6 à 12% des enfants et des adultes traités, on constate toutefois une élévation plus importante du rythme cardiaque et de la pression artérielle (respectivement ≥ 20 battements/minute et $\geq 15-20$

mmHg); chez certains de ces patients, ces effets cardio-vasculaires ne disparaissent pas en cas de poursuite du traitement et peuvent même s'aggraver. Suite à cette évaluation, l'EMA recommande de ne pas utiliser l'atomoxétine en cas d'affections cardio-vasculaires ou cérébro-vasculaires graves, de suivre la fonction cardiaque avant et pendant le traitement, et en cas de problème cardiaque, d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement.

Dans le cadre de cette problématique, deux études de cohortes rétrospectives avec des critères d'évaluation cliniques ont été publiées récemment [*JAMA* 2011;306:2673-83 (doi :10.1001/jama.2011.1830) et *New Engl J Med* 2011; 365 :1896-04 (doi :10.1056/NEJMoa1110212)]. Les résultats sont rassurants. L'utilisation de médicaments dans le cadre de l'ADHD (surtout l'atomoxétine, le méthylphénidate et les amphétamines) chez les enfants et les adultes n'était pas associée à un risque accru d'événements cardio-vasculaires graves (mort subite cardiaque, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). De telles études ne permettent cependant pas de détecter une faible augmentation de risque. On peut toutefois s'attendre à ce que dans le cas d'une augmentation de risque, celle-ci soit minime.

Ces données rassurantes ne modifient pas la recommandation dans le Répertoire de n'utiliser le méthylphénidate et l'atomoxétine qu'après que le diagnostic ait été posé par une équipe spécialisée et pour autant que la prise en charge non médicamenteuse s'avère insuffisante [voir aussi Fiche de transparence « Prise en charge de l'ADHD »].

