

REPertoire COMMENTE DES MEDICAMENTS 2021



CBIP

CENTRE BELGE
D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Mises à jour régulières sur www.cbip.be

Abréviations

alc. = alcoolique	i.ventr. = intraventriculaire
amp. = ampoule	i.vésic. = intravésical
anti-Xa = anti-facteur Xa	i.vitr. = intravitréenne
auric. = auriculaire	laryngophar. = laryngopharyngé
bucc. = buccal	lib. = libération ou libéré
buv. = buvable	liq. = liquide
caps. = capsule	m = mois
cart. = cartouche	max. = maximum
CFU = unité formant colonies	médic. = médicamenteux
compr. = comprimé	mEq = milliequivalent
cons. = conservateur	modif. = modifié
cut. = cutané	(M)U(I) = (million) unité (internationale)
dent. = dentaire	nas. = nasal
disp. = dispersible	nébul. = nébuliseur
dos. = dose	ophth. = ophtalmique
efferv. = effervescent	or. = oral
émuls. = émulsion	orodisp. = orodispersible
endocerv. = endocervical	oromuq. = oromuqueux
endotrach. = endotrachéobronchique	orophar. = oropharyngé
enr. = enrobé	p.artic. = périarticulaire
épilés. = épilétiologique	past. = pastille
éq. = équivalent	pdr = poudre
flac. = flacon	p.dural. = péri-dural
FTM = Formulaire Thérapeutique	pellic. = pelliculé
Magistral	perf. = perfusion
gastr. = gastrique	p.j. = par jour
gastro-ent. = gastro-entéral	p.neur. = péri-neural
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
i.artic. = intra-articulaire	Produit
i.burs. = intrabursal	récip. = récipient
i.camér. = intra-camérulaire	rect. = rectal
i.card. = intracardiaque	resp. = respiration
i.cavern. = intracaverneux	s.c. = sous-cutané
i.cistern. = intracisternal	s.conj. = sous-conjonctival
i.derm. = intradermique	séc. = sécable
i.lés. = intralésionnel	sem. = semaine
i.m. = intramusculaire	ser. = seringue
implant. = implantation	s.muq. = sous-muqueux
impr. = imprégné	sol. = solution ou soluble
infiltr. = infiltration	solv. = solvant
inhal. = inhalation	SQ-T = unité de qualité standardisée
inj. = injectable	subling. = sublingual
instill. = instillation	supp. = suppositoire
i.ocul. = intra-oculaire	susp. = suspension
i.oss. = intra-osseux	transderm. = transdermique
i.périt. = intrapéritonéal	TU = unité de tuberculine
i.pleur. = intrapleurale	U.H. = usage hospitalier
IR = indice de réactivité	UIK = unité inactivatrice de la kallidinogénase
irrig. = irrigation	urétr. = urétral
i.théc. = intrathécral	vag. = vaginal
i.tumor. = intratumoral	
i.utér. = intra-utérin	
i.v. = intraveineux	

REPertoire COMMENTE DES MEDICAMENTS 2021

CBIP

CENTRE BELGE
D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Mises à jour régulières sur www.cbip.be

REPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS 2021

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

(Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie)

asbl, agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Site Web: www.cbip.be ou www.bcfi.be**Adresses de correspondance****Rédaction**

(concernant le contenu des publications du CBIP)

CBIP

c/o Campus Heymans, Blok B, 1^{er} étage

Corneel Heymanslaan 10

9000 Gent

e-mail: redaction@cbip.be**Administration et problèmes techniques**

CBIP

c/o Agence Fédérale des Médicaments

et des Produits de Santé (AFMPS)

Avenue Gaillée 5/03

1210 Bruxelles

Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises dans le Répertoire Commenté des Médicaments)administration@cbip.be (pour les changements d'adresse e-mail, les demandes de Répertoire; pour les étudiants, la distribution se fait par le département responsable de leur faculté ou de leur école; les exemplaires ne sont pas envoyés individuellement aux étudiants)informatique@cbip.be (à propos des aspects techniques du site Web et des versions électroniques du Répertoire)**Comité de rédaction**

T. Christiaens (Université Gent), et J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), A. Baitar, G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), D. Bijl, M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica), M. De Maesschalck, P. De Paepe (Université Gent), C. Devillers, B. Dhooche, G. Goesart, H. Habraken, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, H. Marsily, N. Mortier, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Vandenhoven, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge), C. Veys

D/2021/15174/02

Editeur responsable:Thierry Christiaens
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

© Les informations publiées dans le Répertoire Commenté des Médicaments ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Table des matières

Introduction	1
Intro 1. Élaboration du Répertoire	1
Intro 2. Guide d'utilisation du Répertoire	3
Intro 3. Médicaments génériques, biosimilaires et prescription en DCI	10
Intro 4. Prix et modalités de remboursement	11
Intro 5. Répertoire en ligne et site Web du CBIP www.cbip.be	14
Intro 6. Bon usage des médicaments	16
Intro 7. Intoxications médicamenteuses et urgences médicales	29
1. Système cardio-vasculaire	33
1.1. Hypertension	33
1.2. Angine de poitrine	50
1.3. Insuffisance cardiaque	54
1.4. Diurétiques	58
1.5. Bêta-bloquants	63
1.6. Antagonistes du calcium	69
1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	73
1.8. Antiarythmiques	82
1.9. Hypotension	89
1.10. Troubles vasculaires artériels	91
1.11. Veinotropes et capillarotropes	93
1.12. Hypolipémiants	94
1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire	106
1.14. Alprostadil	108
1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel	108
1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire	109
2. Sang et coagulation	111
2.1. Antithrombotiques	111
2.2. Antihémorragiques	131
2.3. Médicaments de l'hématopoïèse	136
3. Système gastro-intestinal	139
3.1. Pathologie gastrique et duodénale	139
3.2. Spasmolytiques	148
3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas	150
3.4. Antiémétiques	152
3.5. Laxatifs	157
3.6. Antidiarrhéiques	165
3.7. Affections inflammatoires du tube digestif	169
3.8. Pathologie anale	172
4. Système respiratoire	173
4.1. Asthme et BPCO	173
4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants	189
4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires	195

5. Système hormonal	197
5.1. Diabète	197
5.2. Pathologie de la thyroïde	213
5.3. Hormones sexuelles	216
5.4. Corticostéroïdes	221
5.5. Hormones hypophysaires et hypothalamiques	226
5.6. Médicaments divers du système hormonal	229
6. Gynéco-obstétrique	231
6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales	231
6.2. Contraception	235
6.3. Ménopause et substitution hormonale	249
6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine	255
6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée	257
6.6. Progestatifs	260
6.7. Antiprogestatifs	262
6.8. Lactation et hyperprolactinémie	263
6.9. Médicaments divers utilisés en gynéco-obstétrique	264
7. Système urogénital	265
7.1. Troubles de la fonction vésicale	265
7.2. Hypertrophie bénigne de la prostate	268
7.3. Troubles de l'érection	272
7.4. Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux	275
8. Douleur et fièvre	277
8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur	277
8.2. Analgésiques non opioïdes - Antipyrétiques	281
8.3. Opioïdes	288
8.4. Antagonistes opioïdes	299
9. Pathologies ostéo-articulaires	301
9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	301
9.2. Arthrite chronique	311
9.3. Goutte	315
9.4. Arthrose	319
9.5. Ostéoporose et maladie de Paget	321
9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires	328
10. Système nerveux	329
10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques	329
10.2. Antipsychotiques	339
10.3. Antidépresseurs	351
10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie	368
10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance	371
10.6. Antiparkinsoniens	378
10.7. Antiépileptiques	386
10.8. Médicaments de la spasticité musculaire	401
10.9. Antimigraineux	404
10.10. Inhibiteurs des cholinestérases	409
10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer	410
10.12. Médicaments de la maladie de Huntington	413
10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)	414
10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)	415

11. Infections	417
11.1. Antibactériens	417
11.2. Antimycosiques	453
11.3. Antiparasitaires	459
11.4. Antiviraux	466
12. Immunité	479
12.1. Vaccins	479
12.2. Immunoglobulines	512
12.3. Immunomodulateurs	515
12.4. Allergie	533
13. Médicaments antitumoraux	539
14. Minéraux et vitamines	541
14.1. Minéraux	541
14.2. Vitamines	545
15. Dermatologie	555
15.1. Médicaments anti-infectieux	556
15.2. Corticostéroïdes	563
15.3. Antiprurigineux	565
15.4. Médicaments des traumatismes et des affections veineuses	566
15.5. Acné	566
15.6. Rosacée	569
15.7. Psoriasis	570
15.8. Kératolytiques	572
15.9. Enzymes	572
15.10. Préparations protectrices	573
15.11. Immunomodulateurs	573
15.12. Médicaments divers en dermatologie	574
15.13. Pansements actifs	575
16. Ophtalmologie	579
16.1. Anti-infectieux	579
16.2. Antiallergiques et anti-inflammatoires	581
16.3. Décongestionnants	584
16.4. Mydriatiques - Cycloplégiques	584
16.5. Médicaments antiglaucmateux	585
16.6. Anesthésiques locaux	588
16.7. Larmes artificielles	589
16.8. Agents de diagnostic en ophtalmologie	589
16.9. Médicaments utilisés en chirurgie oculaire	590
16.10. Médicaments utilisés dans les pathologies de la rétine	590
16.11. Cellules épithéliales cornéennes autologues	591
17. Oto-Rhino-Laryngologie	593
17.1. Médicaments à usage otique	593
17.2. Maladie de Ménière, vertiges et mal des transports	594
17.3. Rhinite et sinusite	595
17.4. Affections oro-pharyngées	600
18. Anesthésie	603
18.1. Anesthésie générale	603
18.2. Anesthésie locale	603

19. Agents de diagnostic	606
20. Médicaments divers	607
20.1. Antidotes et chélateurs	607
20.2. Obésité	612
20.3. Maladies métaboliques congénitales	614
20.4. Médicaments homéopathiques	616
Index	619

Introduction

INTRO 1. ÉLABORATION DU RÉPERTOIRE

L'objectif du *Répertoire Commenté des Médicaments* (ci-après appelé «Répertoire») est de fournir aux professionnels de la santé des informations indépendantes sur les médicaments, utiles pour la pratique. Le Répertoire est édité 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).

Le Répertoire, ainsi que les *Folia Pharmacotherapeutica*, les «Bon à savoir», les Fiches de transparence, le Formulaire de soins aux Personnes Âgées et l'Auditorium (notre plateforme d'apprentissage) peuvent aussi être consultés sur notre site Web (www.cbip.be, voir aussi *Intro.5.*).

L'édition 2021 du Répertoire imprimé reprend les *spécialités pharmaceutiques autorisées (c.-à-d. enregistrées)* et commercialisées en Belgique au 10 décembre 2020, ainsi que les pansements actifs et les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre.

Sur le site Web du CBIP, le Répertoire est mis à jour au moins trois fois par mois. Les nouveaux principes actifs et les principaux changements qui présentent un intérêt pour la pratique générale sont annoncés et commentés chaque mois dans un communiqué «Bon à savoir», et ensuite aussi dans les *Folia* («Informations récentes»). Les modifications apportées sur le site Web peuvent être trouvées chaque mois dans la rubrique «Nouveau sur le marché» sous l'onglet «Nouveautés».

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.

Objectif du Répertoire

L'objectif de ce Répertoire 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» (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/59001>) 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. Sur le site Web du CBIP, des tableaux comparatifs des prix sont disponibles, qui s'affichent en cliquant sur «par groupe» ou sur le symbole euro € au niveau du conditionnement.

Remerciements

Ce Répertoire est édité sous la responsabilité du CBIP. Les rédacteurs en chef sont assistés par les membres du comité de rédaction (M.H. Antoine, A. Baitar, G. Beuken, D. Bijl, M. Bogaert, D. Boudry, W. Buylaert, G. De Loof, M. De Maesschalck, P. De Paepe, C. Devillers, B. D’Hooghe, G. Goesaert, H. Habraken, L. Hamtiaux, G. Laekeman, I. Latour, H. Marsily, N. Mortier, T. Roisin, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, L. Vansnick, C. Veys), par les collaborateurs administratifs, l’équipe informatique, l’équipe de communication et de traduction (F. Coppens, O. Couneson, C. De Smet, S. Dumon, V. Mortelmans, C. Romain, M. Rymen).

Lors de la révision annuelle, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts en chaque matière. Il leur a été demandé 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.L. Balligand, J.F. Baurain, H. Beele, M. Berlière, E. Bottieau, H. Boudrez, K. Boussey, G. Brusselle, P. Calle, R. Cauwels, A.C. Cheron, S. Croubels, A. Daloze, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Baets, M. Decramer, K. Everaert, F. De Keyser, E. De Leenheer, E. Delgrange, D. De Looze, T. Deltombe, P.H. Deprez, P. Depuydt, H. Depypere, E. Derom, H. Desmidt, A. De Sutter, M. de Tourchaninoff, J. Devulder, P. De Wil, N. D’Haeze, D. Duprez, P. Durez, L. Galanti, M. Gersdorf, A. Goossens, M. Hiele, S. Kerre, B. Keymeulen, A. Kozyreff, J.M. Krzesinski, H. Lapeere, R. Lefebvre, B. le Polain de Waroux, J. Longueville, V. Luyasu, U. Maniewski-Kelner, F. Matthys, B. Morlion, E. Mormont, M.C. Nassogne, F. Nobels, K. Paemeleire, S. Patris, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, W. Pitchot, M. Ponchon, K. Roelens, S. Rutjens, P. Santens, P. Schelstraete, J. Schoenen, S. Smet, B. Swennen, G. T’Sjoen, W. Van Biesen, L. Van Bortel, S. Van Daele, P. Van den Bergh, E. Van Leeuwen, K. van Rijckevorsel, M. Van Winckel, M. Ventura, H. Verhelst, H. Verstraelen, A. Verstraete, K. Verstraete, A.M. Vints, S. Ward, J. Warlin, J.B. Watelet, R. Westhovens, K. Wierckx, C. Wyns. Nous espérons qu’ils ne seront pas heurtés si toutes leurs suggestions n’ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu’un.

Les rédacteurs en chef

Prof. Dr T. Christiaens

Prof. Dr J.M. Maloteaux

1^{er} février 2021

INTRO 2. GUIDE D'UTILISATION DU RÉPERTOIRE

Afin de faciliter un choix rationnel, les spécialités 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. Les médicaments homéopathiques autorisés sont mentionnés dans le chapitre «Médicaments divers». Les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux ne sont pas repris, à l'exception des pansements actifs et des stérilets au cuivre. Dans la version imprimée du Répertoire, le lecteur trouvera une **table des matières** en début d'ouvrage et un **index alphabétique** des principes actifs, des noms de spécialité et des groupes thérapeutiques en fin d'ouvrage.

Une liste de sources utiles concernant le bon usage des médicaments peut être consultée sur notre site Web www.cbip.be/refs.

Le contenu et la méthodologie suivie pour les différentes rubriques du Répertoire sont expliqués ci-dessous. Plus d'informations peuvent être trouvées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et dans d'autres sources. Le RCP peut être consulté sur notre site Web www.cbip.be en cliquant sur la «grande gélule bleue» au niveau du conditionnement, la notice pour le public, quant à elle, est consultable en cliquant sur la «petite gélule bleue». Ce service a été mis en place en collaboration avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Intro 2.1. 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. 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. Dans la mesure du possible, le CBIP fonde son jugement sur des études randomisées et contrôlées bien menées, 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».

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 2.2. La rubrique «Indications (synthèse du RCP)»

Le Répertoire ne mentionne pas nécessairement toutes les indications qui sont reprises dans le RCP; c'est pourquoi la rubrique s'intitule «Indications (synthèse du RCP)». L'objectif est de simplifier l'information en se focalisant sur la pertinence qu'elle a pour la pratique. Certains génériques n'ont pas toutes les indications du médicament de référence; le Répertoire n'en tient pas compte. Dans la rubrique «Indications» 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 2.3. La rubrique «Contre-indications»

La principale source utilisée comme référence pour les contre-indications reprises dans le Répertoire est la dernière version du *British National Formulary*, conjointement aux RCP, au *Martindale* et au *Farmacotherapeutisch Kompas*. Pour les nouveaux médicaments, nous nous appuyons sur les principales contre-indications dans le RCP. Les «contre-indications» et les «précautions particulières» sont souvent difficiles à distinguer et sont parfois cataloguées différemment dans les RCP de produits analogues.

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.
- Lorsque le RCP recommande une réduction de la dose ou formule une contre-indication en cas d'insuffisance rénale, ceci est signalé dans le Répertoire au niveau des spécialités. 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** \mathcal{R} signifie que le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale *sévère*.
 - Le **symbole** \mathcal{R}_m signifie que le RCP recommande déjà une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale *modérée*, ou en cas d'insuffisance rénale sans en indiquer la gravité.
 - En cas d'insuffisance rénale terminale (*ESRD* ou *End Stage Renal Disease*), 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; il y a souvent des divergences.

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.
- Pour en savoir plus sur la cirrhose en tant que contre-indication, vous pouvez consulter le chapitre «*Levercirrose*» dans *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».
- Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué selon le RCP alors qu'il est considéré comme «sûr» en cas de cirrhose selon l'évaluation néerlandaise. Dans ce cas, ceci est signalé dans notre rubrique «Contre-indications».

Intro 2.4. 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 les dernières versions du *Martindale*, du *British National Formulary*, du *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 nouveaux médicaments, nous nous basons sur les principaux effets indésirables dans les RCP. Pour plus de détails, il reste nécessaire de consulter le RCP et d'autres sources.

Intro 2.5. 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; les données observées chez l'animal n'ayant souvent pas de valeur prédictive pour l'humain, seuls les problèmes très graves rencontrés chez l'animal sont mentionnés. **Les problèmes les plus graves sont mentionnés en gras.** Nous appliquons les critères suivants.

En cas de tératogénéicité 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, ou lorsque des problèmes peuvent survenir en période périnatale, 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.

– 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 sont mentionnés en gras.**

Les principales sources utilisées sont les dernières éditions de plusieurs 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. Lorsque, dans le Répertoire, nous ne mentionnons pas de rubrique «Grossesse et allaitement» auprès d'une classe thérapeutique ou d'un médicament, cela signifie que nous n'avons pas trouvé de données inquiétantes dans nos sources. Cela ne signifie bien entendu pas que l'innocuité soit tout à fait certaine: que ce soit pour les anciens produits ou les produits récemment commercialisés, les données disponibles sont souvent très peu nombreuses.

Intro 2.6. 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» reprennent aussi bien des interactions pharmacodynamiques que pharmacocinétiques.

– Pour les interactions pharmacodynamiques, on utilise comme source principale *Stockley's Drug Interactions*.

– 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 *Tableau Ie.* (ce dernier étant disponible uniquement sur le site Web): les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des différentes isoenzymes CYP;
- *Tableau Id.* et *Tableau Ie.* (ce dernier étant disponible uniquement sur le site Web): les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp.

Les tableaux reprenant les interactions CYP et les tableaux des interactions au niveau de la P-gp sont réalisés selon une méthodologie standardisée. Dans les tableaux reprenant les interactions CYP et les interactions au niveau de la P-gp ne figurent en principe que les substrats qui sont cités dans la dernière édition de l'une des sources suivantes: *Stockley's Drug Interactions*, *The Top 100 Drug Interactions*; ainsi que les inhibiteurs et les inducteurs qui sont cités dans la dernière édition d'au moins une des sources suivantes: *Stockley's Drug Interac-*

tions, *The Top 100 Drug Interactions, Commentaren Medicatiebewaking*. **Les interactions CYP et P-gp les plus pertinentes d'un point de vue clinique sont à prévoir avec les substrats, inhibiteurs et inducteurs indiqués en gras.**

- Les **substrats indiqués en gras** concernent une sélection de médicaments qui peuvent provoquer des effets indésirables graves (p.ex. hypoglycémie, sédation, allongement de l'intervalle QT) lorsque leurs concentrations varient légèrement suite à l'utilisation concomitante d'un inhibiteur (voir *Intro.6.2.*).
- 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 le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.* sont mentionnées les interactions avec les antagonistes de la vitamine K; il s'agit dans ce cas aussi bien d'interactions pharmacocinétiques que pharmacodynamiques.

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.

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 frappantes entre les différentes sources.

Ce n'est pas parce qu'une interaction n'est pas mentionnée dans le Répertoire que tout problème peut être exclu.

Intro 2.7. 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.6.1.2.1.*) ou des troubles hépatiques (voir *Intro.6.1.2.2.*). On y mentionne également les mesures spécifiques à prendre dans l'intérêt du patient, tels 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.2.3.*

Intro 2.8. 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 ce 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».

L'utilisation de certaines spécialités n'est pas justifiée: cela est signalé explicitement dans le texte ou par la mention «*Posol* – (médicament à déconseiller)» en regard de la spécialité.

Intro 2.9. Spécialités, terminologie, abréviations et symboles

Dans le Répertoire ne sont repris que les produits enregistrés (autorisés) comme médicaments, ainsi que quelques dispositifs médicaux: les pansements actifs et 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. Les préparations magistrales ne sont mentionnées dans le Répertoire que lorsqu'il n'existe pas d'alternative adéquate en spécialité. Le Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM), édité par l'AFMPS, reprend des préparations magistrales validées en termes de préparation et de stabilité, et a été choisi autant que possible comme référence lorsqu'une préparation magistrale est proposée dans ce Répertoire.

Intro 2.9.1. Terminologie et abréviations utilisées au niveau des spécialités dans le Répertoire

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 «Fort» sont mentionnés au niveau des formes pharmaceutiques lorsqu'ils font partie de la dénomination officielle du médicament.

Le **nom de firme** qui est mentionné entre parenthèses auprès de chaque nom de spécialité est celui de la firme titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, qui est responsable de l'information. 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.

Pour chaque spécialité, la **composition en principes actifs** est donnée en utilisant la version française de la Dénomination Commune Internationale (DCI, *International Non-Proprietary Name* ou INN) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), lorsque celle-ci est disponible. 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)».

Voies d'administration et 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 sont expliqués ci-dessous.

- Les comprimés *sécables* (séc.) présentent une ligne de sécabilité. Ceci ne signifie pas nécessairement que la dose peut être réduite de moitié avec exactitude: dans certains cas par exemple, les comprimés sont sécables uniquement dans le but de faciliter la prise. Il existe sur le marché des dispositifs (coupe-comprimés) facilitant la division de 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* (bucc.), *sublinguale* (subling.), *oromuqueuse* (oromuq.) et *gingivale* (gingiv.) concernent les formes administrées dans la cavité buccale: l'administration par voie *buccale* vise un effet systémique, l'administration se

faisant dans la cavité buccale entre les gencives et la joue; l'administration par voie *sublinguale* vise un effet systémique en se faisant sous la langue, tandis que l'administration par voie *oromucqueuse* vise un effet local ou systémique, l'administration se faisant au niveau de la muqueuse buccale. Le terme *oromucueux* 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). L'administration par voie *gingivale* vise un effet local, l'administration se faisant au niveau des gencives.

- 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.

Chez les patients alimentés par sonde et les patients qui présentent des problèmes de déglutition, il peut être nécessaire **de broyer les médicaments**. Des informations plus détaillées sur les problèmes pouvant survenir à cette occasion peuvent être trouvées dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées (<https://farmaka.cbip.be/fr/formulaire-p-a>; terme de recherche: «broyer»), et sur www.pletmedicatie.be (en néerlandais, initiative de la *Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers*).

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 ces spécialités, 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.

«**U.H.**» (usage hospitalier) indique que la spécialité n'a pas de prix public et est en principe utilisée uniquement en milieu hospitalier. Pour ces spécialités, seul le plus petit conditionnement est mentionné dans le Répertoire imprimé et sur le site Web, dans l'environnement de délivrance «publique». Pour visualiser l'ensemble des conditionnements, aller dans l'environnement de délivrance «hôpital» sur le site Web (concernant les environnements de délivrance sur notre site Web, voir *Intro.5.*).

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.

Importation de médicaments non disponibles en Belgique: voir *Folia de septembre 2013*. Un médicament autorisé à l'étranger peut être importé lorsqu'il n'est pas (ou plus) disponible sur le marché belge. Le coût pour le patient peut toutefois être beaucoup plus élevé. 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 («*Déclaration du médecin*»). Pour les stupéfiants et les substances psychotropes, une autorisation d'importation est également requise, qui doit être demandée par le pharmacien à la *Team Stupéfiants de l'AFMPS*; une copie de la déclaration du médecin doit être jointe à la demande. Certains médicaments importés peuvent être remboursés

après accord du médecin-conseil de l'organisme assureur (remboursement selon le chapitre IVbis).

«**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), et qu'il bénéficie encore de ce statut au 1^{er} janvier 2021 (voir *site Web de la Commission européenne* pour la liste mise à jour). Le statut de «médicament orphelin» peut être accordé lorsque le médicament est utilisé dans le cadre d'une maladie grave et rare. 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*]. Certains médicaments ont également reçu le statut de médicament orphelin par les autorités belges. La plupart des médicaments orphelins sont remboursés en Belgique selon le chapitre IV ou VIII (contrôle *a priori*, voir *Intro.4.2.*).

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 sur le site Web du CBIP 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, intraveineuse, intramusculaire 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 préférable que les sportifs notent systématiquement sur le formulaire de contrôle antidopage tous les médicaments qu'ils ont pris durant les 7 jours précédant le contrôle.
- Pour plus de détails sur la lutte contre le dopage, nous renvoyons aux sites Web de la Communauté française (www.dopage.be) et de la Communauté flamande (www.dopinglijn.be).

Intro 2.9.2. Symboles utilisés au niveau des spécialités dans le Répertoire papier

Prescription (voir aussi *Intro.2.9.1.*)

R/ Soumis à prescription

(R/) Sur prescription ou «sur demande écrite du patient»

Remboursement

a, b, c, cs, cx : pour plus d'explications sur ces catégories de remboursement, voir *Intro.4.2.*

! Remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. dans la plupart des cas, après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur (contrôle *a priori*) (voir *Intro.4.2.* pour plus d'explications)

! 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.4.2.* pour plus d'explications)

J et aJ Intervention spéciale de l'INAMI pour les contraceptifs et la pilule du lendemain (voir *Intro.4.2.* pour plus d'explications)

h Uniquement remboursé en contexte hospitalier (voir *Intro.4.2.* pour plus d'explications)

Chr Intervention spéciale de l'INAMI pour certains patients atteints de douleurs chroniques (voir *Intro.4.2.* pour plus d'explications)

⊖ médicament «bon marché» (voir *Intro.4.2.* pour plus d'explications)

○ médicament n'appartenant pas à la catégorie des médicaments «bon marché» (voir *Intro.4.2.* pour plus d'explications)

Pharmacovigilance

▼ Médicament pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables (voir *Intro.6.2.1.* pour plus d'explications)

▽ Médicament pour lequel des «activités additionnelles de minimisation des risques» sont requises (voir *Intro.6.2.1.* pour plus d'explications)

Dopage

Ⓧ Produit relevant de la liste AMA des substances interdites dans le sport (voir *Intro.2.9.1.* pour plus d'explications)

Ⓞ Produit qui n'est pas interdit mais qui peut donner un résultat positif au contrôle antidopage (voir *Intro.2.9.1.* pour plus d'explications)

Insuffisance rénale

Ⓡ réduction de la dose ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (voir *Intro.2.3.* pour plus d'explications)

Ⓢ réduction de la dose ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale modérée (voir aussi *Intro.2.3.* pour plus d'explications)

Une liste des abréviations et des symboles utilisés dans ce Répertoire se trouve en deuxième et troisième de couverture du Répertoire imprimé.

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. En ce qui concerne les génériques, [voir *Folia d'avril 2012*].
- Un **médicament biosimilaire** est un médicament biologique dont il a été prouvé qu'il est cliniquement équivalent à un médicament biologique de référence. 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. L'approche classique qui consiste à démontrer l'équivalence thérapeutique par rapport au médicament de référence au moyen d'une ou plusieurs études de bioéquivalence n'est pas suffisante pour démontrer l'équivalence entre un biosimilaire et son médicament de référence. La démonstration de l'équivalence entre un biosimilaire et son produit de référence est en effet plus complexe et exige également de s'appuyer sur des données cliniques montrant l'équivalence des deux produits en termes d'efficacité et d'innocuité. 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 également conseillée par l'AFMPS pour d'autres médicaments, tels que les contraceptifs oraux, les médicaments pour inhalation et les préparations transdermiques [voir https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_version_8.pdf (31/01/20)]. Dans le Répertoire en ligne, ces spécialités sont signalées par la mention «NO SWITCH» au niveau du groupe.
 - Certains excipients (p.ex. certains colorants ou agents conservateurs, l'aspartame, le gluten) peuvent poser des problèmes; on les appelle les «excipients à effet notoire» (voir *site Web de l'AFMPS*). Les excipients sont toujours mentionnés dans le RCP, et il peut être utile par exemple de contrôler la présence de colorants ou de conservateurs lors de la prescription à des patients avec 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.
- 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 principe actif 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, comprenant notamment la liste des médicaments pour lesquels la prescription en DCI est déconseillée par l'AFMPS («no DCI»), est disponible sur https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_version_8.pdf (31/01/20).

INTRO 4. PRIX ET MODALITÉS DE REMBOURSEMENT

Intro 4.1. 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 du coût parfois très élevé de certains médicaments à usage hospitalier.

Intro 4.2. Modalités de remboursement

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*]. En principe, un seul conditionnement de spécialité est remboursé par prescription, sauf mention explicite dans la réglementation, par exemple pour les insulines. 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).

Il existe **7 catégories de remboursement** pour les spécialités: A, B, C, Cs, Cx, Fa et Fb. Pour des raisons typographiques, on utilise des minuscules a, b et c dans les chapitres du Répertoire. 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 et ne sont pas mentionnées dans le Répertoire.

Dans le Répertoire, la catégorie de remboursement est mentionnée en regard de chaque conditionnement remboursable (sauf pour les médicaments à usage hospitalier, signalés par la mention «U.H.») [sur le site Web, selon «l'environnement de délivrance» sélectionné (voir *Intro.5*), la catégorie de remboursement est également indiquée pour les médicaments «U.H.». Le remboursement d'une spécialité diffère parfois en fonction des indications.

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 est prévue dans le prix pour les femmes de moins de 25 ans et, sans limite d'âge, pour les *femmes bénéficiaires de «l'intervention majorée»*. Lorsqu'il s'agit d'une «pilule du lendemain», la lettre J signifie qu'il y a une intervention spéciale pour toutes les femmes, sans limite d'âge.
- remplacée par ou suivie des **lettres aJ**: pour les contraceptifs, les lettres aJ signifient que le contraceptif est gratuit pour les femmes de moins de 25 ans, et, sans limite d'âge, pour les *femmes bénéficiaires de «l'intervention majorée»*. Lorsqu'il s'agit d'une «pilule du lendemain», les lettres aJ signifient qu'elle est gratuite pour toutes les femmes, sans limite d'âge.
- remplacée par la **lettre h**: la spécialité n'est remboursée qu'en milieu hospitalier;
- remplacée par les **lettres Chr**, qui indiquent l'intervention spéciale de l'INAMI chez certains patients atteints de douleurs chroniques persistantes [voir *Folia d'octobre 2012*].

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 sur notre site Web (www.cbip.be) en cliquant sur le symbole ! ou !:. Pour pouvoir afficher

celles des médicaments à U.H., aller dans l'environnement de délivrance «Hôpital» (bouton dans le coin supérieur droit). 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 MycareNet; pour certains médicaments, la procédure de demande électronique est même obligatoire.

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 1^{er} janvier 2021.

Tableau la. 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 www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/facilite-financiere/Pages/intervention-majoree-milleur-remboursement-frais-medicaux.aspx

** 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'unitdose, 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. Par conséquent, pour ces patients et leur famille, l'intervention personnelle pour des prestations remboursées par l'INAMI (entre autres les médicaments remboursables) se limite 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. Vous trouverez plus d'informations concernant le «maximum à facturer» sur 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 1^{er} avril 2015, pour les patients résidant en MRS/MRPA, les spécialités remboursables sous forme orale solide doivent obligatoirement être tarifées 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 (www.inami.fgov.be), terme de recherche: «Tarification par unité») 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» (signalés dans le Répertoire par le symbole Θ , en vert sur notre site Web), soit prescrire un médicament en DCI 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 **phar-**

macien 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.** Sur le site Web du CBIP, certains médicaments sont désignés par le symbole **O** (en bleu sur notre site Web): il s'agit des médicaments qui ne font pas partie de la catégorie «médicaments bon marché», soit parce qu'il n'existe pas d'alternative «bon marché» contenant le même principe actif, soit parce que le principe actif n'est pas encore repris dans le système de remboursement de référence, soit parce que le médicament ne figure pas dans la catégorie des médicaments «les moins chers».

INTRO 5. RÉPERTOIRE EN LIGNE ET SITE WEB DU CBIP WWW.CBIP.BE


Notre site Web propose les informations suivantes.

- Rubrique «Nouveautés»

- **Actualités:** des flashes d'information qui répondent à l'actualité et fournissent une première orientation lorsque, par exemple, les médias font état d'études, de développements ou d'opinions sur les médicaments. Les lecteurs qui auraient des suggestions concernant des informations d'actualité peuvent le signaler en adressant un mail à redaction@cbip.be.
- Le dernier numéro des **Folia**, notre mensuel sur les médicaments.
- **Nouveau sur le marché:** un aperçu mensuel des nouvelles spécialités, des suppressions et autres modifications importantes, avec notes explicatives.

- Rubrique «Ouvrages de référence»

• Répertoire:

- Les spécialités sur le site sont **mises à jour au moins trois fois par mois**. Les textes introductifs sont entièrement révisés une fois par an et sont publiés sur le site entre décembre et février, selon le chapitre concerné.
- **Les environnements de délivrance «publique», «hôpital», «ambulatorio» et «MRPA/MRS» (voir aussi le message dans la rubrique «Bon à savoir» du 20 juin 2019):** vous pouvez sélectionner l'environnement de délivrance souhaité dans la liste déroulante de la barre de navigation en haut à droite. Dans l'environnement de délivrance «publique», seuls les prix et les modalités de remboursement applicables dans les officines publiques sont affichés. Pour afficher les données applicables aux patients hospitalisés, choisissez l'environnement de délivrance «hôpital», pour les soins ambulatoires à l'hôpital, choisissez «ambulatorio» et pour les personnes âgées en maison de repos et de soins, choisissez «MRPA/MRS».
- Si vous recherchez une **spécialité récemment commercialisée** qui n'a pas encore été positionnée dans le Répertoire, vous serez redirigé sur le site vers une page temporaire où vous pourrez consulter les informations concernant la forme, le RCP, le prix, le cadre légal et les modalités de remboursement, de la manière habituelle.
- Les conditionnements pour lesquels une **indisponibilité temporaire** a été signalée à l'AFMPS par le titulaire de l'autorisation sont affichés en ligne en grisé et indiqués par le symbole  ; le cas échéant, une date de retour probable et/ou un motif d'indisponibilité sont indiqués en survolant le symbole (source: AFMPS).
- Les noms des spécialités et des principes actifs qui ne sont **plus sur le marché en Belgique** continueront à s'afficher dans les résultats d'une recherche sur le site pendant un an. Lorsque certaines posologies, formes ou tailles de conditionnement de spécialités existantes sont retirées du marché, celles-ci restent également mentionnées pendant un an dans le Répertoire en ligne. Lorsqu'il existe encore une alternative sur le marché avec la même voie d'administration, la même posologie et une forme similaire, il sera également fait référence à cette alternative.

- «**Par groupe**» et **tableaux comparatifs des prix** (cliquez sur «**Par groupe**» au-dessus des spécialités ou sur le **symbole**  au niveau du conditionnement).

- Pour chaque spécialité, un tableau comparatif des prix peut être consulté, établi par groupe.
- En passant votre curseur sur la catégorie de remboursement, vous pouvez voir, entre autres, le ticket modérateur, et voir si le remboursement est temporaire (art. 81), et si la spécialité est incluse ou non dans le forfait hospitalier (environnements de délivrance «hôpital» et «ambulatoire»).
- En passant votre curseur sur le nom de spécialité, vous obtenez des informations concernant le numéro *CTI-extended*, le numéro CNK, le code ATC, la DDD (*Defined Daily Dose*), et vous pouvez voir s'il s'agit d'un «grand conditionnement» ou si la spécialité est soumise à la tarification par unité.
- 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.3.*). La mention «**NO DCI**» signifie qu'il est déconseillé de prescrire le médicament en DCI (p.ex. dans le cas de médicaments biologiques). En survolant les mentions avec votre curseur, vous obtenez plus d'informations sur le motif.

- Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP, l'ancienne notice scientifique) peut être consulté en cliquant sur la «grande gélule bleue» au niveau du conditionnement, et la notice pour le public en cliquant sur la «petite gélule bleue» (source: AFMPS).

- Les **versions PDF** des éditions imprimées (depuis 2005) peuvent être téléchargées en cliquant sur «Archives (en PDF)» en haut de la page d'accueil du Répertoire, ou en cliquant sur «Espace de téléchargement et infos pour les développeurs», dans le coin inférieur droit de la page d'accueil du CBIP.

- Vous trouverez l'**application mobile du Répertoire** dans le Google Play Store (Android) et l'Apple Store (iOS) en cherchant sur «CBIP».

- **Formulaire de Soins aux Personnes Âgées**: guide pour la prescription rationnelle de médicaments chez les personnes âgées.
- **Folia**: mensuel sur les médicaments (disponible depuis janvier 1999).
- **Folia dentistes**: sélection d'articles Folia pour les dentistes.

– Rubrique «**Formation**»

- **Auditorium**: modules d'apprentissage interactifs, avec accréditation pour les médecins et les pharmaciens.
- **Fiches de transparence**: comparaison des différentes options thérapeutiques pour une pathologie.

– Rubrique «**Contact**»

- **Questions fréquentes**: réponses aux questions les plus fréquemment posées sur nos publications, et outil pour mieux retrouver nos informations.
- **Contactez-nous**: adresses de contact selon la nature de votre question ou commentaire.
- **Notifier des effets indésirables**: lien vers la version électronique de la fiche jaune et PDF pour la notification d'effets indésirables suspectés, et liste des médicaments soumis à une surveillance particulière (signalés par le symbole «triangle noir» (▼, voir *Intro.6.2.1.*)).
- **Newsletters**: inscrivez-vous ici pour recevoir par e-mail les Folia mensuels et les nouvelles importantes. Les personnes qui se sont inscrites sont invitées à communiquer tout changement d'adresse électronique, de préférence en utilisant le lien en bas de la newsletter que vous recevez par e-mail, ou en contactant administration@cbip.be.

INTRO 6. BON USAGE DES MÉDICAMENTS

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. Adaptation de la posologie

La posologie de la plupart des médicaments doit être adaptée en fonction de l'individu, entre autres en fonction de l'âge, des états pathologiques et parfois de la prédisposition génétique.

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. La posologie pédiatrique n'est mentionnée dans cet ouvrage que pour les médicaments couramment utilisés dans ce groupe d'âge. Il n'existe pas de bonnes formules permettant de calculer la posologie pédiatrique à partir de la posologie adulte, mais le poids de l'enfant est assurément un meilleur repère pour calculer la posologie approximative que l'âge de l'enfant. Pour certains médicaments, surtout en oncologie, on peut aussi utiliser la surface corporelle.
- *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 frappante (voir *Intro.6.1.2.1.*).

Intro 6.1.2. États pathologiques

Dans certains états pathologiques, la sensibilité des organes cibles et la cinétique des médicaments peuvent être modifiés. Concernant l'insuffisance rénale, voir *Intro.6.1.2.1.*, concernant l'insuffisance hépatique, voir *Intro.6.1.2.2.*. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire dans d'autres états pathologiques, p.ex. en cas d'insuffisance cardiaque, mais il n'existe pas de règles générales à ce sujet.

6.1.2.1. 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. La plus grande vigilance est ici requise pour les médicaments - ou leurs métabolites actifs - qui sont entièrement ou fortement excrétés dans l'urine, et ce en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir *Intro.6.2.*).
- Dans le Répertoire, on qualifie l'insuffisance rénale
 - de «légère» lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 60 et 90 ml/min,
 - de «modérée» lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min, et
 - de «sévère» lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 15 et 30 ml/min.
- Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min, on parle d'insuffisance rénale terminale ou «*end-stage renal disease*» (ESRD).
- Mesurer la fonction rénale [voir *Folia d'août 2010* et *Folia de décembre 2010*]
 - Il existe plusieurs méthodes pour calculer la clairance de la créatinine comme mesure de la filtration glomérulaire, à partir de la créatinine sérique, en tenant compte des caractéristiques du patient. 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 la formule est ajustée sur l'âge.

$$\text{Clairance de la créatinine (en ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids corporel (en kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 ml)}}$$

- La clairance de la créatinine est souvent calculée selon la formule de Cockcroft et Gault; chez la femme, la valeur obtenue doit être multipliée par 0,85.

- On utilise de plus en plus, pour mesurer la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire en utilisant la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) [voir *Folia de décembre 2010*].
- 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.2.3.* et *Intro.2.7.*

6.1.2.2. 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 diminution de l'activité enzymatique hépatique. Souvent, les patients atteints de cirrhose ont également une fonction rénale réduite.
- 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.2.3.*

Intro 6.1.3. Prédilection génétique

- Il existe des variations génétiques au niveau d'enzymes qui interviennent dans le métabolisme de 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 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*].
- On s'intéresse également au rôle joué par des facteurs génétiques dans l'apparition d'effets indésirables liés à certains médicaments [voir *Folia de février 2009*].

Intro 6.1.4. 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: (1) il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite; (2) la pharmacocinétique présente une forte variabilité interindividuelle ou est fortement influencée par des états pathologiques ou des interactions; (3) Il existe une bonne corrélation entre la concentration, d'une part, et l'effet thérapeutique ou les effets indésirables, d'autre part; (4) 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 et graves) sont mentionnés dans ce Répertoire, le Martindale servant comme l'une des sources principales (*voir Intro.2.4.*); 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 un **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. L'AFMPS a établi une liste de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, classés comme médicaments «no switch» (c.-à-d. qu'il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre en cours de traitement): 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, phenprocoumon, warfarine) [*voir https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_version_8.pdf (version 31/01/20)*]. Par ailleurs, une grande prudence semble également de mise avec les autres antiépileptiques, immunosuppresseurs et antiarythmiques, ainsi que pour les antitumoraux, les opioïdes, les AOD, et les glinides et les sulfamidés hypoglycémiant.

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»: ce sont des défaillances involontaires dans le processus du traitement médicamenteux qui conduit à - ou est susceptible d'entraîner - un préjudice pour le 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?** La notification peut se faire sur www.notifieruneffetinde-sirable.be. Les erreurs médicamenteuses pour lesquelles aucun effet indésirable n'a été constaté peuvent être notifiées via medication-errors@fagg.be.
- **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 mensuellement dans nos «Informations Récentes».
- **Le symbole «triangle noir» (▼).** Le symbole «triangle noir» (▼) a pour objectif d'attirer l'attention dans nos publications sur 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.
- **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*]. Les spécialités avec matériel RMA sont signalées dans le Répertoire par le symbole ▽ (en orange sur notre site Web). En cliquant sur ce symbole, vous accédez au site web de l'AFMPS où vous pouvez télécharger les documents relatifs aux spécialités concernées.
- Dans les *Folia Pharmacotheapeutica* paraît chaque 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 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. C'est pourquoi on accorde une attention particulière à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments.

- **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, p.ex. lorsque deux médicaments allongeant l'intervalle QT sont pris simultanément, ou lorsqu'un médicament allongeant l'intervalle QT est pris simultanément avec un médicament qui inhibe son métabolisme, avec un médicament bradycardisant (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer) ou avec un médicament susceptible de provoquer des troubles électrolytiques (p.ex. les diurétiques augmentant la perte de potassium). 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. D'autres 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). Il existe aussi un syndrome du QT long congénital: chez ces patients, les arythmies surviennent plus rapidement.
- **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).

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)

1.8.: plusieurs antiarythmiques, surtout la cibenzoline, le disopyramide, le flécaïnone, 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.: methadone
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
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.: artéméter + luméfantrine, arténimol + pipéraquline, quinine
11.3.3.2.: pentamidine
11.4.3.: risque potentiel pour l'atazanavir, le lopinavir, la rilpivirine et le saquinavir, et les associations de ces substances
12.4.1.: hydroxyzine
13.1.1.3.: oxaliplatine
13.2.1.: inotuzumab ozogamicine
13.2.2.: bosutinib, cétinib, crizotinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, ribociclib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour le cabozantinib, le dabrafénib, le dasatinib, l'encorafénib, le lapatinib, le lorlatinib, la midostaurine, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib
13.4.: anagrélide, arsenic trioxyde, panobinostat
18.1.1.: propofol

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 (surtout l'amitriptyline et la paroxétine), de certains antihistaminiques H₁ (principalement la diphenhydramine, le diméthhydrinate, l'hydroxyzine, la méclozine et la prométhazine; 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 rispéridone), du baclofène, de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine, du disopyramide, du néfopam et de la tizanidine.
- Les principales contre-indications des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont: (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

Voir *Folia de mai 2016*.

- Le syndrome sérotoninergique se caractérise par la triade suivante: (1) excitation neuromusculaire (clonies, hyperréflexie, myoclonies, rigidité, tremblements), (2) dysfonctionnement du système autonome (entre autres hyperthermie parfois fatale, tachycardie), et (3) 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 d'un inhibiteur de la MAO et d'un ISRS doit être évitée.**
- D'autres médicaments qui peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique, généralement lorsqu'ils sont associés entre eux, sont principalement les ISRS (y compris la dapoxétine) et d'autres antidépresseurs (duloxétine, venlafaxine, clomipramine, imipramine, vortioxétine), certains opioïdes (fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol), le dextrométhorphan, le lithium, le méthylphénidate, le millepertuis, les amphétamines et dérivés (p.ex. ecstasy). Un risque de syndrome sérotoninergique a également été suggéré ou n'est pas à exclure pour les médicaments suivants: la mirtazapine, le trazodone, les triptans, et les inhibiteurs de la MAO-B : sélégiline, rasagiline et safinamide.

Intro 6.2.5. Syndrome malin des antipsychotiques

- Le syndrome malin des antipsychotiques (auparavant appelé syndrome malin des neuroleptiques) [voir *Folia de février 2008*] est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Il a également été décrit en cas d'association d'antipsychotiques avec du lithium. Le syndrome a aussi été décrit en cas

d'arrêt brutal de 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.
- Une hospitalisation d'urgence s'impose, nécessitant des soins intensifs de soutien. Le syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie.

Intro 6.2.6. Syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

- Le syndrome DRESS est une réaction rare d'hypersensibilité à certains médicaments, qui ne se manifeste qu'après 2 à 6 semaines de traitement.
- On observe de la fièvre, un exanthème, une lymphadénopathie et une éosinophilie, souvent associés à d'autres symptômes et des anomalies hématologiques. Le syndrome DRESS constitue une urgence, nécessitant des soins intensifs de soutien à l'hôpital.
- Après l'arrêt du médicament responsable du syndrome DRESS, celui-ci est généralement réversible mais une issue fatale est possible.
- Un grand nombre de médicaments peuvent provoquer le syndrome DRESS; il a été le plus souvent décrit avec les médicaments suivants: abacavir; allopurinol; amitriptyline; certains antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, gabapentine lamotrigine, pérampandol, zonisamide); certains antibiotiques (amikacine, céfépime, co-trimoxazole, minocycline, streptomycine, vancomycine); bendamustine; bosentan; dapsone; fébuxostat; produits de contraste iodés; (hydroxy)chloroquine; ibuprofène; léflunomide; modafinil; névirapine; olanzapine; oméprazole; prasugrel; régorafénib; sulfasalazine.

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. Tant les suppléments potassiques que les diurétiques d'épargne potassique sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutes les spécialités de ces groupes sont assorties du symbole , ce qui veut dire que le RCP recommande une réduction de dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale modérée et sévère, ou en cas d'insuffisance rénale sans en indiquer le degré de sévérité. 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 bupropionne, les médicaments du TDAH et de la narcolepsie, les quinolones, la théophylline, le tapentadol, le tramadol. Le risque accroit lorsque ces médicaments sont associés entre eux. Chez les patients abusant de l'alcool, ces médicaments peuvent, en cas d'arrêt brutal de la consommation d'alcool, renforcer le risque de convulsions.
- 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. Des informations fiables et régulièrement mises à jour peuvent être obtenues sur le site Web de l'*European Porphyria Network* (www.porphyria-europe.com).

Intro 6.2.10. Symptômes extrapyramidaux

- 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: dapsons, bleu de méthylène, primaquine, rasburicase, sulfadiazine argentine (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, phénazopyridine, phytoménadione (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, quinine, nitrofurantoïne, paracétamol, sulfasalazine, thiamphénicol. Ceci est mentionné dans la rubrique «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 Geneesmiddelenbewaking*»].

Intro 6.3. Interactions des médicaments

- Vous trouverez ici les principes généraux concernant les interactions médicamenteuses. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, voir *Intro.2.6*.
- Les interactions entre médicaments, ainsi que les interactions entre les médicaments et l'alimentation, l'alcool et le tabagisme, suscitent beaucoup d'intérêt. Pour les interactions entre les médicaments et l'alcool, nous renvoyons aux *Folia de mars 2017*.
- L'administration de plusieurs médicaments et les interactions qui s'ensuivent sont parfois souhaitables, comme c'est le cas par exemple lors du traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension et de la maladie de Parkinson; 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 d'évaluer l'impact clinique d'une interaction. Par ailleurs, celui-ci varie beaucoup d'un individu à l'autre. L'apparition d'interactions et leur gravité sont fortement influencées par d'autres facteurs tels que l'affection sous-jacente, l'âge, la prédisposition génétique, d'autres traitements médicamenteux concomitants, la dose et la durée de l'utilisation.
- La possibilité qu'une interaction survienne en cas d'administration concomitante de deux ou plusieurs médicaments est un risque mais ne constitue que rarement une contre-indication. Une surveillance adéquate du patient permet en effet souvent d'administrer quand même certains médicaments de manière concomitante, moyennant néanmoins parfois un ajustement de la posologie. Mais la prudence reste de mise lors de toute administration concomitante de médicaments susceptibles d'interagir, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (voir *Intro.6.2*). L'association de médicaments qui présentent des interactions doit toujours faire l'objet d'une rigoureuse évaluation du rapport bénéfice/risque. Il est souvent préférable d'opter pour un médicament alternatif ou d'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 et concernant les antitumoraux <https://www.cancer-druginteractions.org>; concernant les interactions avec les médicaments utilisés dans la COVID-19: voir <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Les interactions peuvent être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'importance des interactions pharmacodynamiques est souvent sous-estimée à tort, sans doute parce que pour les interactions pharmacocinétiques, on peut mesurer des concentrations.

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), de médicaments qui agissent à différents niveaux d'un même système (perturbant p.ex. l'homéostasie cardio-vasculaire) ou du processus normal de la 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 les interactions pharmacocinétiques, les interactions pharmacodynamiques sont surtout importantes pour les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir *Intro.6.2.*).

Interactions pharmacocinétiques

- On parle d'interactions pharmacocinétiques lorsque la concentration d'un médicament 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 seront souvent sans conséquences.
- Les interactions pharmacocinétiques peuvent avoir lieu au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion d'un médicament. Il convient surtout d'être attentif aux interactions qui modifient la biodisponibilité ou entraînent une accélération ou un ralentissement du métabolisme hépatique du substrat («médicament cible»).
- Le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs renforce en général la réponse, tandis que l'accélération du métabolisme par des inducteurs atténue la réponse. Les prodrogues (tels que la codéine, le tamoxifène) font exception à cette règle, leur effet nécessitant la transformation en un métabolite actif: le ralentissement du métabolisme peut alors atténuer la réponse.
- Une augmentation de concentration 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 par ailleurs 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.
- Le métabolisme hépatique des médicaments se fait principalement sous l'influence du système cytochrome P450 (CYP) dans lequel intervient 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 (voir *Tableau Ic.* et *Le Tableau Ie.*). 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. L'impact d'un inhibiteur ou d'un inducteur sera évidemment d'autant plus important lorsque le «médicament cible» (le substrat) est métabolisé exclusivement ou principalement par une seule isoenzyme et s'il s'agit d'un médicament avec une marge thérapeutique-toxique 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.
- On s'intéresse également aux interactions pharmacocinétiques ayant lieu au niveau des protéines de transport membranaires, principalement la glycoprotéine P (P-gp). La 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 des substrats; les inhibiteurs augmentent la concentration plasmatique des 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.

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 (1 concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (1 concentration plasmatique du substrat)
Afatinib , alfentanil , ambrisentan, amitriptyline, apixaban , atazanavir , atorvastatine, azithromycine , bictégravir, binméтинib , brentuximab védotine , budésônide, canagliflozine, carfilzomib , carvédilol, céritinib , cétrizine, ciclosporine , citalopram , clopidogrel, cobiméтинib , colchicine , dabigatran , dabrafénib , darunavir, dasatinib , daunorubicine , desloratadine, dexaméthasone, digoxine , diltiazem, docétaxel , dolutégravir, dompéridone , doxorubicine , dropéridol , édoxaban , elbasvir, élétriptan, eliglustat, erlotinib , érythromycine , éthinylestradiol, étoposide , évérolimus , fentanyl , fexofénadine, fidaxomicine, géfitinib , glécaprévir, grazoprévir, idelalisib , indacatérol, irinotécan , itraconazole , lapatinib , ledipasvir, lenvatinib , linagliptine, lopéramide, maraviroc, méfloquine, méthylprednisolone, mirabébron, mitomycine , morphine , naloxone, nilotinib , nintédanib , nortriptyline, olaparib , ondansétron , oséltamivir, osiméтинib , paclitaxel , palipéridone, paroxétine, panobinostat , pibrentasvir, pomalidomide , posaconazole , prednisone, raltégravir, rifampicine, rifaximine, riociguat, rispéridone, ritonavir, rivaroxaban , saquinavir , saxagliptine, sertraline, silodosine, sirolimus , sitagliptine, sofosbuvir, sorafénib , sunitinib , tacrolimus , talazoparib , temsirolimus , ténofovir, ticagrélor, tipranavir, tolvaptan, topotécan , trabectédine , trastuzumab-emtansine , uméclidinium, velpatasvir, vénetoclax , venlafaxine, vérapamil, vilantérol, vinblastine , vincristine , vinorelbine , vismodégib , voxilaprévir	Abéméciclib, alectinib, amiodarone , azithromycine, cabozantinib, carfilzomib, cariprazine, céritinib, ciclosporine , clarithromycine , cobicistat, diltiazem, érythromycine, glécaprévir, idébénone, isavuconazole, itraconazole , ivacaftor, kétoconazole , lapatinib , pibrentasvir, ponatinib, propafénone, ribociclib, ritonavir , saquinavir , ticagrélor, vandétanib, velpatasvir, vénetoclax, vérapamil , voxilaprévir	Carbamazépine, létermovir, lorlatinib, millepertuis , rifampicine

Le Tableau Ie. (Liste alphabétique des substrats, inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP et P-gp) n'est disponible que sur le site Web (voir *Intro.6.3*)

Intro 6.4. Médicaments pendant la grossesse

- Vous trouverez 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.2.5*.
- Voir aussi *Folia de décembre 2006 et Folia de février 2019*.
- Lorsqu'un médicament est vraiment indiqué, il convient d'en évaluer les bénéfices par rapport aux risques pour la mère et l'enfant. Dans de nombreux cas, les

- bénéfiques des traitements (chroniques) 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 la dose la plus faible possible 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 très 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.2.5.*).
 - **Terminologie.** Le terme «tératogène» signifie classiquement qu'il existe un risque d'anomalies congénitales structurelles (absence ou malformation d'un organe), mais de plus en plus souvent, ce terme est également utilisé en cas de risque de troubles fonctionnels (perturbation de la maturation ou du fonctionnement d'un organe). Le terme «embryotoxique» ou «fœtotoxique» indique un effet toxique sur la fécondation et/ou le développement embryofœtal, incluant notamment des anomalies congénitales structurelles et fonctionnelles.
 - **Risque de base.** Lors de chaque grossesse, donc même si aucun médicament n'est utilisé, le risque de fausse couche est de 10 à 15 % et le risque d'avoir un bébé présentant des anomalies congénitales est de 2 à 4 %. La question est donc de savoir si le médicament augmente ce risque.
 - **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 insuffisante (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, 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).
 - Le moment auquel on administre un médicament pendant la grossesse est souvent important.
 - Au cours du **premier trimestre de la grossesse**, il y a deux périodes importantes.
 - La **période entre la conception et l'implantation complète** (période d'environ deux semaines, 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 presque 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 cas d'administration pendant cette période, il existe pour un certain nombre de médicaments un risque démontré d'anomalies structurelles: c'est le cas p.ex. des antiépileptiques, le risque étant le plus grand avec l'acide valproïque, plusieurs antitumoraux, des antagonistes de la vitamine K, des hormones sexuelles, de nombreux immunosuppresseurs, du misoprostol, de l'acide mycophénolique, des rétinoïdes, du lénalidomide, du pomalidomide et du thalidomide, de la vitamine A à doses élevées, du finastéride et du dutastéride, de la ribavirine, et des IECA et des sartans.
 - Administrés au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, certains médicaments peuvent provoquer des troubles fonctionnels, et des effets pharmacologiques nocifs peuvent se produire. 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 et des antithyroïdiens.

- L'utilisation au cours des **dernières semaines de la grossesse** d'hypnotiques, d'anxiolytiques, d'opioïdes, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques peut entraîner des effets pharmacologiques nocifs chez le nouveau-né, notamment des symptômes de sevrage.
 - 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 l'acide acétylsalicylique, les AINS, les ISRS, les IRSN, la vortioxétine).
 - En cas d'administration **pendant l'accouchement**, certains médicaments peuvent poser des problèmes aigus chez le nouveau-né. C'est le cas par exemple des opioïdes et des anesthésiques par voie locale et systémique.
- 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 et la phénytoïne), le risque paraissant le plus important avec l'acide valproïque [voir *Folia de mars 2015*].

Intro 6.5. Médicaments pendant l'allaitement

- Vous trouverez 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.2.5*.
- Voir *Folia de décembre 2006*.
- Certains médicaments possédant une **toxicité organique intrinsèque** et étant excrétés dans le lait maternel à des concentrations suffisamment 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.
- 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.
- **Moment de la prise de médicaments**. 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 les antipsychotiques, le métoclopramide, la dompéridone). 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*].
- D'autres médicaments, tels que la cabergoline, un agoniste dopaminergique, **inhibent la lactation**, mais leur place est limitée (voir 6.8.).

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, vous pouvez 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.poissoncentre.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: de quels médicaments s'agit-il ? en quelle quantité et à quel moment ont-ils été pris? d'autres substances, telles que drogues ou alcool, ont-elles été consommées concomitamment? 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 *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. Lors de la prise 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.
- Une *diurèse forcée* au moyen de diurétiques de l'anse (voir 1.4.1.2.) est rarement indiquée.
- 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 destinée au 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 peuvent aussi être utiles.

Domus Medica a publié des recommandations au sujet de l'utilisation de la trousse d'urgence: «*Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. Gebruik van medicatie bij urgenties*», voir www.domusmedica.be, «*Aanbevelingen*».

Tableau If. Médicaments de la trousse d'urgence

<i>AINS</i>	diclofénac amp. 75 mg/3 ml (i.m.)
<i>Analgésiques</i>	- paracétamol (oral) - morphine amp. 10 mg/1 ml (s.c. - i.m. - i.v.)
<i>Antagoniste des opioïdes</i>	naloxone amp. 0,4 mg/1 ml (i.m.-i.v.)
<i>Antiagrégant</i>	acide acétylsalicylique 300 mg environ sous forme soluble
<i>Vasodilatateur</i>	dinitrate d'isosorbide compr. (sublingual) 5 mg
<i>Antiémétique</i>	métoclopramide amp. 10 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Antiépileptiques</i>	midazolam 5 mg/5 ml i.m. amp. (éventuellement aussi par voie buccale (<i>off-label</i>))
<i>Antipsychotique</i>	halopéridol amp. 5 mg/1 ml (i.m.) rispéridone compr. (séc.) 1 mg
<i>Anxiolytique</i>	benzodiazépine à durée d'action intermédiaire (oral)
<i>Bronchodilatateurs</i>	- salbutamol pour inhalation en flacon pressurisé - ipratropium pour inhalation en flacon pressurisé
<i>Corticostéroïdes</i>	- méthylprednisolone amp. 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)
<i>Diurétique</i>	furosémide amp. 20 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Médicaments hyperglycémisants</i>	- glucagon amp. 1 mg/1 ml (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%
<i>Ocytocique</i>	ocytocine amp. 10 U/1 ml (i.m. ou i.v. lente)
<i>Sympathicomimétique</i>	adrénaline amp. 1 mg/1 ml (1/1.000) (i.m.) ou en seringue préremplie (voir 1.9.1.)

Un antihistaminique par voie parentérale (p.ex. clémastine 2 mg/ml amp. en cas d'urticaire) et un anticholinergique (p.ex. bipéridène 5 mg/1 ml amp. en cas de dystonie aiguë) auraient bien une place dans la trousse d'urgence mais ces formes ne sont plus disponibles en Belgique (il est toutefois possible de les importer de l'étranger).

Intro 7.3. Traitement des réactions anaphylactiques

- Les réactions anaphylactiques sont toujours potentiellement fatales, qu'elles soient d'origine allergique ou non allergique. 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. 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.
- L'*adrénaline* (syn. épinéphrine) constitue la base du traitement en cas de réaction anaphylactique (difficultés respiratoires ou hypotension).
 - 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 (1/10.000) et l'injection doit se faire lentement, sous monitoring cardiaque.
- L'adrénaline est disponible en ampoules de 1 ml avec 0,4 mg, 0,8 mg ou 1 mg d'adrénaline et en seringues auto-injectables (voir plus loin).

Dose d'adrénaline (syn. épinéphrine) (en principe par voie intramusculaire): 0,01 mg adrénaline/kg (maximum 0,5 mg adrénaline).

Ceci correspond aux posologies suivantes, en fonction de l'âge, d'une solution 1/1.000 (c.-à-d. 1 mg adrénaline/ml):

Adulte	0,5 mg (0,5 ml)
Enfant âgé de plus de 12 ans	0,5 mg (0,5 ml)
Enfant 6-12 ans	0,3 mg (0,3 ml)
Enfant âgé de moins de 6 ans	0,15 mg (0,15 ml)

La dose peut être répétée après 5 minutes en l'absence d'une amélioration clinique suffisante.

- Il existe aussi des seringues auto-injectables à base d'adrénaline 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. Les seringues auto-injectables ont une durée de conservation limitée.
- 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.
 - En présence d'une urticaire, d'œdèmes et/ou de démangeaisons, on administre en général aussi un *antihistaminique* H_1 par voie orale ou parentérale. Ceci a toutefois peu d'effet sur l'hypotension et le bronchospasme.
 - L'administration d'un *corticostéroïde*, en injection intraveineuse ou, si celle-ci est difficile, par voie intramusculaire, p.ex. de l'hydrocortisone (250 mg) ou de la méthylprednisolone (125 mg; chez l'enfant: 2 mg/kg), de préférence sans agent conservateur, permet de raccourcir la durée de la réaction anaphylactique et d'éviter une aggravation ultérieure. L'effet maximal n'apparaît cependant qu'après plusieurs heures.
 - Des β_2 -*mimétiques* en inhalation peuvent être utiles en cas de bronchospasme mais ils ne remplacent pas l'adrénaline en cas de bronchospasme sévère.
 - Si la situation est moins grave et que les symptômes se limitent à la peau, l'administration d'adrénaline n'est pas nécessaire et l'administration par voie orale ou intramusculaire d'un corticostéroïde est souvent suffisante, éventuellement en association à un antihistaminique H_1 par voie orale ou parentérale.

1. Système cardio-vasculaire

- 1.1. Hypertension
- 1.2. Angine de poitrine
- 1.3. Insuffisance cardiaque
- 1.4. Diurétiques
- 1.5. Bêta-bloquants
- 1.6. Antagonistes du calcium
- 1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
- 1.8. Antiarythmiques
- 1.9. Hypotension
- 1.10. Troubles vasculaires artériels
- 1.11. Veinotropes et capillarotropes
- 1.12. Hypolipidémiants
- 1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire
- 1.14. Alprostadil
- 1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel
- 1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

1.1. Hypertension

Le traitement médicamenteux de l'hypertension repose principalement sur les médicaments avec un effet favorable prouvé sur le risque cardio-vasculaire:

- diurétiques (*voir 1.4.*)
- β -bloquants (*voir 1.5.*)
- antagonistes du calcium (*voir 1.6.*)
- IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, *voir 1.7.1.*)
- sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, *voir 1.7.2.*)
- associations de ces médicaments (*voir 1.1.4.*).

Ont une place limitée:

- les α -bloquants (*voir 1.1.1.*)
- les antihypertenseurs centraux (*voir 1.1.2.*)
- les vasodilatateurs (*voir 1.1.3.*).

Etant donné que les diurétiques, les β -bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans sont utilisés dans plusieurs indications majeures, ils sont discutés dans des chapitres séparés.

Positionnement

- *Voir Folia de mars 2014 et Folia de mars 2019.*
- Crise hypertensive
 - L'hypertension est rarement une urgence. Également en cas de valeurs tensionnelles très élevées, une intervention médicamenteuse immédiate ne s'avère nécessaire qu'en présence d'une atteinte rapidement progressive au niveau cérébral, cardiaque ou rénal. Une diminution trop brutale de la pression artérielle doit être évitée, particulièrement en cas d'accidents vasculaires cérébraux et chez les personnes âgées. En cas de crise hypertensive associée à une atteinte organique ou à des symptômes neurologiques, on administre des antihypertenseurs en milieu hospitalier, le plus souvent par voie parentérale. En cas de crise hypertensive sans atteinte organique, un traitement par voie orale est instauré ou majoré. Les antihypertenseurs à action rapide peuvent entraîner une baisse de tension brutale et sont à déconseiller. Il n'existe pas de préparation de premier choix validée, et le choix du médicament est déterminé en fonction d'une comorbidité éventuelle.
- Hypertension comme facteur de risque
 - L'hypertension artérielle est un des principaux facteurs de risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires et rénales. La plupart des recommandations définissent l'hypertension comme une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg; les recommandations américaines ACC/AHA, qui suggèrent $130/80$ mmHg, sont une exception [*voir Folia de mars 2018*]. La prise en

charge de l'hypertension est basée sur le risque cardio-vasculaire global du patient, déterminé selon les critères européens SCORE ou les critères américains de Framingham. Le traitement antihypertenseur doit être associé à des interventions sur les autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'hyperlipidémie, le diabète, la surcharge pondérale et la sédentarité. La prise en charge sera notamment déterminée par la présence ou l'absence d'atteintes organiques dues à l'hypertension.

- En présence d'une hypertension légère à modérée, la tension doit être mesurée plusieurs fois, à différents moments, avant d'instaurer un traitement médicamenteux. Il est conseillé de confirmer le diagnostic par automesure tensionnelle à domicile ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.
 - Une hypertension secondaire doit être exclue, surtout chez les sujets jeunes, en cas d'hypertension d'apparition brutale ou de résistance au traitement médicamenteux malgré une bonne observance thérapeutique.
 - Lorsque le diagnostic d'hypertension est confirmé, on recommande (comme seule mesure ou souvent en association à un traitement médicamenteux) des adaptations du style de vie qui diminuent la pression artérielle et le risque cardio-vasculaire.
- Traitement médicamenteux
- La décision d'instaurer un traitement médicamenteux dépend des valeurs tensionnelles, mais aussi du risque cardio-vasculaire du patient et de la présence d'une atteinte organique (p.ex. hypertrophie ventriculaire gauche, néphropathie avec microalbuminurie). Chez les patients présentant une hypertension artérielle légère et un faible risque cardio-vasculaire, un traitement médicamenteux ne sera envisagé que si la pression artérielle reste supérieure aux valeurs seuils (140/90 mmHg) après plusieurs mois d'adaptation du style de vie. Chez les patients avec des valeurs tensionnelles très élevées ($\geq 180/110$ mmHg) ou des valeurs tensionnelles persistantes $\geq 160/100$ mmHg, le traitement médicamenteux doit être instauré d'emblée, en même temps qu'une adaptation du style de vie. Il en va de même pour les valeurs $\geq 140/90$ mmHg en présence de lésions organiques ou d'un risque cardio-vasculaire fortement accru.
 - Il a été démontré dans des études randomisées que les diurétiques, les β -bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans diminuent la morbidité et/ou la mortalité chez les patients hypertendus. Il ressort de méta-analyses que pour une même diminution de la pression artérielle, les antihypertenseurs de ces différentes classes entraînent une réduction comparable de la morbidité et/ou de la mortalité cardio-vasculaire. Les β -bloquants seraient moins efficaces en prévention d'accidents cardio-vasculaires (surtout AVC) par rapport à d'autres antihypertenseurs.
 - En cas de réponse insuffisante à un traitement antihypertenseur, une association d'antihypertenseurs à faible dose est préférable à des doses maximales d'un seul médicament, vu le risque moindre d'effets indésirables et l'effet additif possible de médicaments dont les mécanismes d'action sont différents. Certaines recommandations conseillent de débiter directement le traitement avec une combinaison, mais ceci n'est pas basé sur des données d'études et présente des avantages et des inconvénients [voir *Folia de mars 2019*].
 - Certaines caractéristiques du patient peuvent déterminer le choix de l'antihypertenseur.
 - Un diurétique thiazidique à faible dose est un choix correct chez la plupart des patients qui présentent une hypertension non compliquée, vu les nombreuses études à ce sujet, la bonne tolérance et le faible coût [voir *Folia d'avril 2020*]. Cela convient entre autres en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés. L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.
 - Un β -bloquant est donné aux patients souffrant d'angine de poitrine stable, après un infarctus du myocarde, en cas de fibrillation auriculaire ou (en association à d'autres médicaments) en cas d'insuffisance cardiaque.
 - Un antagoniste du calcium peut être choisi en présence d'hypertension systolique chez le patient âgé et d'angine de poitrine stable.
 - Un IECA peut être choisi (mais moins bien étayé que les IECA) en cas de dysfonction ventriculaire gauche et en cas de micro- ou macroalbuminurie (diabétique et non diabétique). Les sartans peuvent aussi être utilisés lorsque le patient développe une toux persistante sous IECA.
 - Un sartan peut être choisi (mais moins bien étayé que les IECA) en cas de dysfonction ventriculaire gauche, et en cas de micro- ou macroalbuminurie

(diabétique et non diabétique). Les sartans peuvent aussi être utilisés lorsque le patient développe une toux persistante sous IECA.

- Chez les patients d'origine africaine présentant une hypertension, les antagonistes du calcium et les diurétiques s'avèrent plus efficaces que les β -bloquants, les IECA ou les sartans.

- Chez bon nombre de patients, en particulier en cas d'hypertension modérée ou sévère et/ou de risque cardio-vasculaire élevé justifiant un objectif tensionnel strict, il est finalement nécessaire d'associer plusieurs antihypertenseurs pour atteindre l'objectif tensionnel. La plupart des antihypertenseurs peuvent être utilisés en association, mais il est déconseillé d'associer un IECA à un sartan.
- Un traitement antihypertenseur est également utile chez les patients de plus de 60 ans, même en cas d'hypertension systolique isolée. Au-delà de 80 ans, les preuves sont moins nombreuses, mais il est généralement conseillé de poursuivre le traitement antihypertenseur lorsque celui-ci est bien toléré. L'instauration d'un traitement se justifie encore aussi en cas d'hypertension chez les personnes de plus de 80 ans qui sont en bonne santé. Il convient cependant d'éviter une diminution trop rapide ou trop prononcée de la pression artérielle, avec hypoperfusion des organes vitaux.
- Cibles tensionnelles: une valeur tensionnelle $< 140/90$ mmHg est le premier objectif du traitement dans la directive de l'ESC de 2018. Si le traitement est bien toléré, une tension systolique de 130-139 mmHg devrait être visée. Ceci vaudrait également chez les personnes âgées (+65 et même +80); chez les personnes âgées vulnérables, les cibles tensionnelles doivent être déterminées individuellement, en fonction de la tolérance du patient. Chez les personnes âgées de moins de 65 ans, il est même proposé, si le patient le tolère, de viser une cible tensionnelle systolique inférieure à 130 mmHg (mais pas inférieure à 120 mmHg). Pour la pression artérielle diastolique, une valeur cible de 70-79 mmHg est préconisée pour tous les patients [voir *Folia de mars 2019*].
- Un traitement antihypertenseur est généralement maintenu indéfiniment.

Grossesse et allaitement

– Voir *Folia de février 2012*.

– L'hypertension pendant la grossesse peut avoir des conséquences graves pour la mère et l'enfant. Les femmes enceintes présentant une hypertension sans atteinte organique ou sans facteurs de risque ne doivent pas être traitées systématiquement par des antihypertenseurs, mais un suivi rigoureux s'impose. En présence d'une atteinte organique, de protéinurie ou d'antécédents d'éclampsie, un traitement médicamenteux doit toutefois être instauré. Il est généralement admis qu'une femme enceinte doit recevoir un traitement médicamenteux si sa tension est $\geq 160/110$ mmHg (dans certaines recommandations, les valeurs seuils sont plus basses, allant même jusqu'à 140/90 mmHg), même en l'absence de facteurs de risque ou d'atteinte organique. En cas de plaintes, de lésions organiques ou de risque élevé, comme une affection rénale existante, un traitement doit être instauré à partir de 140/90 mmHg.

– Les études disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur de premier choix. **Les IECA et les sartans sont contre-indiqués.**

– Un β -bloquant (le labétalol étant le mieux documenté) est proposé comme premier choix dans la plupart des sources. Une association possible avec un retard de croissance fœtal a été décrite pour l'aténolol utilisé de façon prolongée par la mère. Pour les autres β -bloquants, cela est moins clair. **L'utilisation d'un β -bloquant peu de temps avant l'accouchement peut entraîner de la bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.**

– Un antagoniste du calcium (la nifédipine à libération prolongée et la nicardipine étant les mieux documentées) est proposé comme alternative (p.ex. lorsqu'un β -bloquant est contre-indiqué).

– La méthylidopa est traditionnellement utilisée dans l'hypertension pendant la grossesse étant donné qu'une tératogénéicité n'a pas été prouvée jusqu'à présent. Il convient néanmoins de tenir compte des effets indésirables rares mais potentiellement graves (voir 1.1.2.).

– Dans la plupart des sources, les diurétiques sont déconseillés pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Les diurétiques sont certainement à éviter dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. en cas de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin). Chez les femmes dont l'hypertension était déjà traitée avant leur grossesse par un thiazide ou un diurétique apparenté à faibles doses, ce traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.

- Pour les autres antihypertenseurs, les données concernant l'utilisation pendant la grossesse sont insuffisantes.
- Les nouveau-nés dont la mère est traitée par des antihypertenseurs doivent être suivis de près, en particulier pendant les premiers jours de vie et en période d'allaitement.
- Allaitement
 - Sont considérés comme sûrs:
 - les β -bloquants labétalol, métoprolol et propranolol
 - les antagonistes du calcium nifédipine et nicardipine
 - les IECA captopril, énalapril et quinapril
 - la méthildopa
 - Les diurétiques peuvent diminuer la lactation.

Interactions

Avec tous les antihypertenseurs:

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, lors de l'association de plusieurs antihypertenseurs, de l'association à des dérivés nitrés, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie.
- Les AINS peuvent inhiber l'effet des antihypertenseurs.

Précautions particulières

- Le choix d'un antihypertenseur à longue durée d'action permet une seule prise journalière et limite également les conséquences d'un oubli de prise. Lorsque l'antihypertenseur est administré en une seule prise journalière, il convient de s'assurer qu'une diminution suffisante de la pression artérielle sur 24 heures est bien obtenue: à cette fin, on mesure la pression artérielle juste avant la prise suivante du médicament. En cas de doute, une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures peut être utile.
- La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. Il n'est pas encore clair si cet effet s'applique à toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [voir *Folia d'avril 2020*].
- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), certainement avec les α -bloquants, les IECA, les sartans et les vasodilatateurs. Augmenter la dose progressivement, en particulier chez les personnes âgées.

1.1.1. ALPHA-BLOQUANTS

La prazosine, un antagoniste du récepteur α_1 ayant comme seule indication l'hypertension dans le RCP, a été retirée du marché en septembre 2020. Les autres α -bloquants sont surtout utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (voir 7.2.1.). Parmi les α -bloquants abordés au point 7.2.1., seule la térazosine a également l'hypertension comme indication dans le RCP.

Positionnement

- Voir 1.1.
- La place des α -bloquants dans le traitement de l'hypertension est limitée.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension ne répondant pas suffisamment aux autres médicaments.

Contre-indications

- Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronaire, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème, fatigue, vertiges.

Grossesse et allaitement, et précautions particulières

- Voir 1.1.

Interactions

- Voir 1.1.
- Hypotension sévère en cas d'association à un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (voir 7.3.1.).

La spécialité Minipress® n'est plus commercialisée depuis septembre 2020.

1.1.2. ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX

Positionnement

- Voir 1.1.
- La place des antihypertenseurs centraux dans la prise en charge de l'hypertension artérielle est limitée étant donné le manque de données en ce qui concerne leur influence sur la morbidité et la mortalité.
- La méthildopa est traditionnellement utilisée en cas d'hypertension artérielle pendant la grossesse (voir 1.1.), mais il convient de tenir compte de ses effets indésirables potentiellement graves.
- La clonidine est aussi utilisée en anesthésie générale (indication qui ne figure pas dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension ne répondant pas suffisamment à d'autres médicaments.

Contre-indications

- Clonidine: troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie.
- Méthildopa: dépression; affection hépatique aiguë (RCP).
- Moxonidine: troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie, insuffisance cardiaque sévère.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronarienne, surtout chez les personnes âgées.
- Clonidine: sédation, sécheresse buccale, nausées, constipation, vertiges, céphalées, dépression, troubles du sommeil, dysfonction érectile, hypotension orthostatique, hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, augmentation transitoire de la pression artérielle en cas d'injection intraveineuse rapide.
- Méthildopa: sédation, asthénie, céphalées, dépression, troubles hépatiques, bradycardie, hypotension orthostatique, rétention hydrosodée, œdème, anémie hémolytique avec test de Coombs positif.
- Moxonidine: sédation, asthénie, sécheresse buccale, vertiges, hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, mortalité accrue chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Grossesse et allaitement, et précautions particulières

- Voir 1.1.

Interactions

- Voir 1.1.
- Sédation exagérée en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs centraux par la plupart des antidépresseurs tricycliques et apparentés.
- Clonidine (et peut-être aussi la moxonidine): risque accru d'hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement chez les patients qui utilisent en outre un β -bloquant.
- La clonidine est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Clonidine

Posol. per os: 0,15 mg, éventuellement jusqu'à 0,60 mg p.j. en 2 à 3 prises

CATAPRESSAN (BePharBel) \mathcal{G}_1

clonidine, chlorhydrate compr. (séc.) 100 x 0,15 mg	R/b \emptyset	13,60 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 0,15 mg/1 ml	R/b \emptyset	7,35 €

Méthildopa

Posol. 500 à 750 mg, éventuellement jusqu'à 3.000 mg p.j. en 2 à 3 prises

ALDOMET (Cophana) \mathcal{G}_1

méthildopa compr. pellic. 100 x 250 mg	R/	16,97 €
--	----	---------

Moxonidine

Posol. 0,2 mg, éventuellement jusqu'à 0,6 mg p.j. en 1 à 2 prises

MOXONIDINE EG (EG) \mathcal{G}_1

moxonidine compr. pellic.		
28 x 0,2 mg	R/b \emptyset	8,56 €
56 x 0,2 mg	R/b \emptyset	12,22 €
98 x 0,2 mg	R/b \emptyset	17,47 €
28 x 0,4 mg	R/b \emptyset	10,91 €
56 x 0,4 mg	R/b \emptyset	16,88 €
98 x 0,4 mg	R/b \emptyset	24,05 €

MOXONIDINE MYLAN (Mylan) \mathcal{G}_1

moxonidine compr. pellic.		
28 x 0,2 mg	R/b \emptyset	8,78 €
98 x 0,2 mg	R/b \emptyset	16,81 €
28 x 0,4 mg	R/b \emptyset	11,28 €
98 x 0,4 mg	R/b \emptyset	23,69 €

MOXONIDINE SANDOZ (Sandoz) \mathcal{G}_1

moxonidine compr. pellic.		
30 x 0,2 mg	R/b \emptyset	8,68 €
60 x 0,2 mg	R/b \emptyset	11,98 €
100 x 0,2 mg	R/b \emptyset	16,54 €
30 x 0,3 mg	R/b \emptyset	11,42 €
30 x 0,4 mg	R/b \emptyset	11,10 €
60 x 0,4 mg	R/b \emptyset	16,08 €
100 x 0,4 mg	R/b \emptyset	23,50 €

MOXONIDINE TEVA (Teva) 

moxonidine compr. pellic.	R/b 	11,94 €
56 x 0,2 mg	R/b 	16,47 €
100 x 0,2 mg	R/b 	16,62 €
56 x 0,4 mg	R/b 	23,39 €
100 x 0,4 mg	R/b 	

1.1.3. VASODILATATEURS**Positionnement**


- Voir 1.1.
- La place des vasodilatateurs dans le traitement de l'hypertension est limitée.
- L'hydralazine et la dihydralazine ne sont pas disponibles comme spécialités en Belgique, mais elles sont parfois utilisées (préparées en magistrale ou importées de l'étranger) dans le traitement des crises hypertensives et en cas d'hypertension ne répondant pas suffisamment aux autres antihypertenseurs.
- L'urapidil est parfois utilisé dans les crises hypertensives et en cas d'hypertension périopératoire.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronaire, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème.

Grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 1.1.

EBRANTIL (Takeda) 

urapidil (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.v. [amp.] 5 x 50 mg/10 ml	U.H.	[19 €]
---	------	--------

1.1.4. ASSOCIATIONS**Positionnement**

- De telles associations fixes ne permettent pas d'adapter individuellement la dose des différents principes actifs, mais elles facilitent probablement l'observance thérapeutique. En cas d'intolérance, il est souvent difficile de savoir quel composant est en cause. Ces associations sont souvent plus coûteuses que les deux ou trois composants pris séparément. Certaines recommandations conseillent d'utiliser des associations comme traitement de départ mais ceci n'est pas étayé par des données d'études et présente des avantages et des inconvénients [voir *Folia de mars* 2019].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension, lorsque l'utilisation concomitante de deux antihypertenseurs ou plus s'avère nécessaire (voir 1.1.).
- Pour certaines associations, également: maladie coronarienne stable (angine de poitrine stable, post-infarctus) et insuffisance cardiaque chronique (voir 1.5. et 1.7.1.).

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières





- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronaire, surtout chez les personnes âgées.
- Ceux de chaque substance (voir 1.4., 1.5., 1.6. et 1.7.).
- Les IECA et les sartans sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (voir *Folia de février* 2012, 1.7.1. et 1.7.2.).

- Pour de nombreuses associations, l'insuffisance rénale sévère et l'insuffisance hépatique (sévère) sont mentionnées comme contre-indications dans les RCP.

Posologie

- Certaines associations contiennent des doses de principes actifs plus faibles par rapport aux doses utilisées en monothérapie, et ce dans le but de diminuer le risque d'effets indésirables; d'autres associations contiennent les doses habituelles et sont utilisées pour le traitement de l'hypertension sévère. La posologie n'est pas mentionnée ci-dessous; pour tous ces produits, la dose journalière est administrée en une seule prise.

Bêta-bloquant + diurétique**ATENOLOL / CHLORTALIDONE EG (EG) **

aténolol 50 mg chlortalidone 12,5 mg compr. (séc.)	R/b 	10,25 €
56	R/b 	14,48 €
98		
aténolol 100 mg chlortalidone 25 mg compr. (séc.)	R/b 	14,68 €
56	R/b 	19,31 €
98		

CO-BISOPROLOL EG (EG) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumarate 2,5 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg compr. pellic.			
56	R/b	⊖	9,86 €
98	R/b	⊖	12,96 €
bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	7,60 €
56	R/b	⊖	8,09 €
98	R/b	⊖	11,81 €
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
56	R/b	⊖	10,87 €
98	R/b	⊖	17,59 €

CO-BISOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
56	R/b	⊖	9,05 €
100	R/b	⊖	12,06 €
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
56	R/b	⊖	11,98 €
84	R/b	⊖	14,74 €
100	R/b	⊖	18,19 €

CO-BISOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
100	R/b	⊖	10,56 €
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
100	R/b	⊖	16,79 €

CO-BISOPROLOL TEVA (Teva) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
100	R/b	⊖	12,03 €
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
100	R/b	⊖	18,19 €

EMCORETIC (Merck) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.) Mitis			
56	R/b	⊖	9,05 €
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
56	R/b	○	12,47 €

HYPORETIC (Menarini) Ⓢ Ⓢ

nébivolol (chlorhydrate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/		21,84 €

LODOZ (Merck) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumarate 2,5 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg compr. pellic.			
84	R/b	⊖	12,65 €
bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg compr. pellic.			
84	R/b	⊖	12,65 €
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg compr. pellic.			
84	R/b	⊖	12,65 €

MAXSOTEN (Meda Pharma) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
56	R/b	○	12,47 €

NOBIRETIC (Menarini) Ⓢ Ⓢ

nébivolol (chlorhydrate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	10,68 €
56	R/b	⊖	15,17 €
90	R/b	⊖	16,73 €
nébivolol (chlorhydrate) 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	10,68 €
56	R/b	⊖	15,17 €
90	R/b	⊖	16,73 €

SECTRAZIDE (Sanofi Belgium) Ⓢ Ⓢ

acébutolol (chlorhydrate) 400 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
70	R/b	⊖	15,39 €

TENORETIC (AstraZeneca) Ⓢ Ⓢ









aténolol 50 mg chlortalidone 12,5 mg compr. pellic. Mitis			
56	R/b	⊖	10,50 €
aténolol 100 mg chlortalidone 25 mg compr. pellic.			
56	R/b	⊖	15,13 €

Bêta-bloquant + antagoniste du calcium





LOGIMAT (Recordati) Ⓢ



félodipine 5 mg métoprolol, succinate 47,5 mg (éq. tartrate 50 mg) compr. lib. prol.			
28	R/b	⊖	7,99 €
félodipine 10 mg métoprolol, succinate 95 mg (éq. tartrate 100 mg) compr. lib. prol.			
28	R/b	⊖	10,01 €



Bêta-bloquant + IECA**BIPRESSIL (Servier)  **

bisoprolol, fumarate 5 mg péridopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) compr. pellic. (séc.)			
30	R/b 	14,92 €	
90	R/b 	27,62 €	
bisoprolol, fumarate 5 mg péridopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) compr. pellic. (séc.)			
30	R/b 	22,46 €	
90	R/b 	43,78 €	
bisoprolol, fumarate 10 mg péridopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) compr. pellic.			
30	R/b 	16,82 €	
90	R/b 	32,51 €	
bisoprolol, fumarate 10 mg péridopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) compr. pellic.			
30	R/b 	24,15 €	
90	R/b 	48,66 €	


BIPRESSIL (Imprexco)  

bisoprolol, fumarate 5 mg péridopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) compr. pellic. (séc.)			
90	R/b 	27,62 €	
bisoprolol, fumarate 5 mg péridopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) compr. pellic. (séc.)			
90	R/b 	43,78 €	
bisoprolol, fumarate 10 mg péridopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) compr. pellic.			
90	R/b 	32,51 €	
bisoprolol, fumarate 10 mg péridopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) compr. pellic.			
90	R/b 	48,66 €	
(importation parallèle)			


IECA + diurétique**ACCURETIC (Pfizer)  **

quinapril (chlorhydrate) 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b 	9,81 €	
quinapril (chlorhydrate) 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b 	10,05 €	




CO-ENALAPRIL EG (EG)  

énalapril, maléate 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
98	R/b 	13,59 €	


CO-INHIBACE (Eurocept)  

cilazapril 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	19,81 €	





CO-LISINOPRIL EG (EG)  



lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
28	R/b 	11,32 €	
56	R/b 	14,06 €	
98	R/b 	24,13 €	


CO-LISINOPRIL MYLAN (Mylan)  



lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
100	R/b 	24,34 €	








CO-LISINOPRIL SANDOZ (Sandoz)  

lisinopril 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
30	R/b 	8,27 €	
lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
30	R/b 	11,62 €	
56	R/b 	14,03 €	
98	R/b 	22,42 €	



CO-LISINOPRIL TEVA (Teva)  



lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
100	R/b 	23,10 €	


COPERINDO (Teva)  



péridopril, tosilate 2,5 mg (éq. tert-butylamine 2 mg) indapamide 0,625 mg compr. pellic. (séc.)			
30	R/b 	13,15 €	
90	R/b 	24,74 €	
péridopril, tosilate 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg compr. pellic. (séc.)			
30	R/b 	14,01 €	
90	R/b 	26,50 €	
péridopril, tosilate 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg compr. pellic.			
30	R/b 	18,96 €	
60	R/b 	26,92 €	
90	R/b 	37,07 €	



CO-RAMIPRIL SANDOZ (Sandoz)  



ramipril 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. (séc.)			
50	R/b 	15,56 €	
100	R/b 	26,28 €	


CO-RENITEC (MSD)  

énalapril, maléate 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
98	R/b 	14,23 €	



COVERSYL PLUS (Eutherapie)  

péridopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg compr. pellic.			
30	R/b 	14,01 €	
90	R/b 	28,72 €	

péridopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg compr. pellic.			
60	R/b 	28,69 €	
90	R/b 	37,07 €	

PERINDOPRIL / INDAPAMIDE SANDOZ
(Sandoz)  

périndopril, tert-butylamine 2 mg			
indapamide 0,625 mg			
compr. (séc.)			
30	R/b	⊖	12,46 €
90	R/b	⊖	24,75 €
périndopril, tert-butylamine 4 mg			
indapamide 1,25 mg			
compr.			
90	R/b	⊖	27,16 €

PRETERAX (Servier)  

périndopril, arginine 2,5 mg			
(éq. tert-butylamine 2 mg)			
indapamide 0,625 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	14,11 €
90	R/b	⊖	26,75 €
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	14,01 €
90	R/b	⊖	28,72 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	18,96 €
90	R/b	⊖	37,07 €

RAMIPRIL / HCTZ KRKA (KRKA)  



ramipril 5 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. (séc.)			
28	R/b	⊖	12,41 €
98	R/b	⊖	25,89 €

TRITAZIDE (Sanofi Belgium)  

ramipril 5 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. (séc.)			
28	R/b	⊖	12,41 €
56	R/b	⊖	17,08 €


ZESTORETIC (AstraZeneca)  

lisinopril 20 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. (séc.)			
28	R/b	⊖	11,40 €
56	R/b	⊖	15,04 €


ZOPRANOL PLUS (Menarini)  

zofénopril, calcium 30 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. pellic. (séc.)			
28	R/		25,42 €


IECA + antagoniste du calcium

COVERAM (Servier) 

périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
30	R/b	⊖	17,19 €
90	R/b	⊖	28,63 €
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
30	R/b	⊖	17,49 €
90	R/b	⊖	40,33 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
60	R/b	⊖	34,94 €
90	R/b	⊖	44,29 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
60	R/b	⊖	39,30 €
90	R/b	⊖	55,98 €







COVERAM (Impexco) 

périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
30	R/b	○	18,02 €
90	R/b	○	28,63 €
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
30	R/b	⊖	17,49 €
90	R/b	⊖	40,33 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
60	R/b	⊖	34,94 €
90	R/b	⊖	44,29 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
60	R/b	⊖	39,30 €
90	R/b	⊖	55,98 €
(importation parallèle)			












COVERAM (PI-Pharma) 

périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
30	R/b	○	18,02 €
90	R/b	○	28,63 €
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
30	R/b	⊖	17,49 €
90	R/b	⊖	40,33 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
60	R/b	⊖	34,94 €
90	R/b	⊖	44,29 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
60	R/b	⊖	39,30 €
90	R/b	⊖	55,98 €
(importation parallèle)			







ENALAPRIL / LERCANIDIPINE KRKA (KRKA) 

énalapril, maléate 10 mg			
lercanidipine, chlorhydrate 10 mg			
compr. pellic.			
28	R/b 	8,51 €	
56	R/b 	11,19 €	
98	R/b 	13,33 €	
énalapril, maléate 20 mg			
lercanidipine, chlorhydrate 10 mg			
compr. pellic.			
28	R/b 	9,68 €	
56	R/b 	12,66 €	
98	R/b 	15,64 €	






PERAMTEVA (Teva) 


péridopril, tosilate 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
30	R/b 	15,73 €	
90	R/b 	28,70 €	
120	R/b 	36,07 €	
péridopril, tosilate 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
90	R/b 	38,31 €	
120	R/b 	48,87 €	
péridopril, tosilate 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
30	R/b 	18,80 €	
90	R/b 	44,36 €	
120	R/b 	56,94 €	
péridopril, tosilate 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
30	R/b 	20,24 €	
90	R/b 	53,95 €	
120	R/b 	69,74 €	

PERINDOPRIL / AMLODIPINE KRKA (KRKA) 

péridopril, tert-butylamine 4 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
30	R/b 	18,02 €	
90	R/b 	28,63 €	
péridopril, tert-butylamine 4 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr. (séc.)			
90	R/b 	40,33 €	
péridopril, tert-butylamine 8 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
60	R/b 	34,94 €	
90	R/b 	44,29 €	
péridopril, tert-butylamine 8 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr. (séc.)			
90	R/b 	55,98 €	

RAMIPRIL / AMLODIPINE APOTEX (Apotex) 


ramipril 5 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
gél.			
28	R/b 	17,41 €	
98	R/b 	30,19 €	
ramipril 5 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
gél.			
98	R/b 	40,80 €	
ramipril 10 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
gél.			
98	R/b 	45,41 €	
ramipril 10 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
gél.			
98	R/b 	56,00 €	







TAZKO (Sanofi Belgium) 

félodipine 5 mg			
ramipril 5 mg			
compr. lib. prol.			
28	R/b 	15,12 €	
98	R/b 	33,52 €	



TAZKO (Impexco) 


félodipine 5 mg			
ramipril 5 mg			
compr. lib. prol.			
98	R/b 	33,52 €	
(importation parallèle)			









ZANICOMBO (Recordati) 

énalapril, maléate 10 mg			
lercanidipine, chlorhydrate 10 mg			
compr. pellic.			
28	R/b 	13,11 €	
56	R/b 	19,03 €	
98	R/b 	23,49 €	
énalapril, maléate 20 mg			
lercanidipine, chlorhydrate 10 mg			
compr. pellic.			
28	R/b 	15,67 €	
56	R/b 	22,16 €	
98	R/b 	27,94 €	

Sartan + diurétique**ATACAND PLUS (AstraZeneca) **

candésartan, cilexétil 16 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. (séc.)			
28	R/b 	13,74 €	
98	R/b 	22,32 €	

BELSAR PLUS (Menarini) 

olmésartan, médoxomil 20 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. pellic.			
28	R/b 	13,57 €	
98	R/b 	28,74 €	
olmésartan, médoxomil 20 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. pellic.			
28	R/b 	13,57 €	
98	R/b 	28,74 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. pellic.			
28	R/b 	15,65 €	
98	R/b 	33,91 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. pellic.			
28	R/b 	15,65 €	
98	R/b 	33,91 €	

CANDESARTAN / HCTZ KRKA (KRKA) Ⓢ		CO-DIOVANE (PI-Pharma) Ⓢ	
candésartan, cilexétíl 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.	
28	R/b ⊖	56	R/b ⊖
98	R/b ⊖		17,49 €
		valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.	
		98	R/b ⊖
			26,22 €
CANDESARTAN PLUS HCT EG (EG) Ⓢ		CO-LOSARTAN APOTEX (Apotex) Ⓢ	
candésartan, cilexétíl 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.	
98	R/b ⊖	98	R/b ⊖
			23,27 €
		losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.	
		98	R/b ⊖
			23,27 €
COAPROVEL (Sanofi Belgium) Ⓢ		CO-LOSARTAN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ	
irbésartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.		losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.	
28	R/b ⊖	28	R/b ⊖
		56	R/b ⊖
		98	R/b ⊖
			12,76 €
			17,89 €
			23,33 €
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.		losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.	
28	R/b ⊖	98	R/b ⊖
98	R/b ⊖		23,33 €
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.		losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.	
28	R/b ⊖	98	R/b ⊖
98	R/b ⊖		23,33 €
CO-CANDESARTAN MYLAN (Mylan) Ⓢ		CO-LOSARTAN TEVA (Teva) Ⓢ	
candésartan, cilexétíl 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.		losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.	
98	R/b ⊖	98	R/b ⊖
			23,27 €
CO-CANDESARTAN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ		CO-OLMESARTAN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ	
candésartan, cilexétíl 8 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.	
28	R/b ⊖	98	R/b ⊖
98	R/b ⊖		31,13 €
		olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.	
		98	R/b ⊖
			31,13 €
candésartan, cilexétíl 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.	
28	R/b ⊖	98	R/b ⊖
56	R/b ⊖		31,13 €
98	R/b ⊖		
candésartan, cilexétíl 32 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
28	R/b ⊖		
98	R/b ⊖		
CO-CANDESARTAN TEVA (Teva) Ⓢ		CO-VALSARTAN EG (EG) Ⓢ	
candésartan, cilexétíl 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.	
98	R/b ⊖	98	R/b ⊖
			25,66 €
CO-DIOVANE (Novartis Pharma) Ⓢ		CO-VALSARTAN EG (EG) Ⓢ	
valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.		valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.	
56	R/b ⊖	98	R/b ⊖
			24,50 €
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.		valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.	
98	R/b ⊖	98	R/b ⊖
			24,50 €
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b ⊖		

CO-VALSARTAN SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
56	R/b $\text{\textcircled{E}}$	17,47 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,51 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,13 €	
56	R/b $\text{\textcircled{E}}$	20,87 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	26,22 €	

valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,74 €	
56	R/b $\text{\textcircled{E}}$	20,87 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	26,63 €	

COZAAR PLUS (MSD) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,40 €	
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. Forte			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,40 €	

IRBESARTAN / HCT EG (EG) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

irbésartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,13 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	31,13 €	
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,13 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,71 €	
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,13 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,71 €	

IRBESARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

irbésartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,50 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	31,08 €	
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
56	R/b $\text{\textcircled{E}}$	20,48 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,70 €	
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,70 €	

IRBESARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA (Teva) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

irbésartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,50 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	31,13 €	
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,50 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	24,71 €	
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,50 €	
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	24,71 €	

KINZALKOMB (Bayer) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	26,84 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	27,75 €	

LOORTAN PLUS (MSD) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,40 €	
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b $\text{\textcircled{O}}$	29,16 €	
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. Forte			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	23,40 €	

LOSARTAN PLUS EG (EG) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	22,13 €	
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	24,74 €	
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (sec.) Forte			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	22,13 €	

MICARDISPLUS (Boehringer Ingelheim) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$


telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
28	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,74 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	28,46 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	28,46 €	

MICARDISPLUS (Pi-Pharma) $\text{\textcircled{D}}$ $\text{\textcircled{U}}$

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
98	R/b $\text{\textcircled{E}}$	28,46 €	
(distribution parallèle)			

OLMESARTAN / HCTZ KRKA (KRKA) © 

olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €

OLMESARTAN PLUS HCT EG (EG) © 

olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €

OLMETEC PLUS (Daiichi Sankyo) © 


olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	13,57 €
98	R/b	⊖	28,74 €
olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	13,57 €
98	R/b	⊖	28,74 €
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b	○	15,65 €
98	R/b	⊖	33,91 €
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b	○	15,65 €
98	R/b	○	33,91 €

TELMISARTAN / HCTZ TEVA (Teva) © 


telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
98	R/b	⊖	28,46 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. (séc.)			
98	R/b	⊖	28,46 €

TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ (Sandoz) © 

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. enr.			
98	R/b	⊖	31,74 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. enr.			
98	R/b	⊖	27,75 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. enr.			
98	R/b	⊖	27,75 €

TELMISARTAN PLUS HCT EG (EG) © 

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
98	R/b	⊖	31,74 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
98	R/b	⊖	25,64 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr.			
98	R/b	⊖	25,64 €

TEVETEN PLUS (Mylan EPD) © 

éprosartan (mésilate) 600 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b	○	52,31 €

VALSARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA (KRKA) © 

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	10,80 €
98	R/b	⊖	23,51 €
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	12,34 €
98	R/b	⊖	25,51 €
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	13,56 €
98	R/b	⊖	25,51 €

Sartan + antagoniste du calcium

AMLODIPINE / VALSARTAN EG (EG) 

amlodipine (bésilate) 5 mg valsartan 80 mg compr. pellic.			
98	R/b	⊖	34,45 €
amlodipine (bésilate) 5 mg valsartan 160 mg compr. pellic.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (bésilate) 10 mg valsartan 160 mg compr. pellic.			
98	R/b	⊖	48,95 €

AMLODIPINE / VALSARTAN KRKA (KRKA) 98

amlodipine (bésilate) 5 mg
valsartan 80 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 34,45 €

amlodipine (bésilate) 5 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 44,89 €

amlodipine (bésilate) 10 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 48,95 €

AMLODIPINE / VALSARTAN SANDOZ (Sandoz) 98

amlodipine (bésilate) 5 mg
valsartan 80 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 34,45 €

amlodipine (bésilate) 5 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 44,90 €

amlodipine (bésilate) 10 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 48,95 €

EXFORGE (Novartis Pharma) 98

amlodipine (bésilate) 5 mg
valsartan 80 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 34,45 €

amlodipine (bésilate) 5 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 44,89 €

amlodipine (bésilate) 10 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 48,95 €

EXFORGE (Abacus) 98

amlodipine (bésilate) 5 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 44,89 €

amlodipine (bésilate) 10 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 48,95 €
(distribution parallèle)

EXFORGE (PI-Pharma) 98

amlodipine (bésilate) 5 mg
valsartan 160 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 44,89 €

valsartan 160 mg
amlodipine (bésilate) 10 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 48,95 €
(distribution parallèle)

FORZATEN (Menarini) 28 98

olmésartan, médoxomil 20 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic.
28 R/b ⊖ 18,94 €
98 R/b ⊖ 37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic.
28 R/b ⊖ 18,94 €
98 R/b ⊖ 37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 10 mg
compr. pellic.
28 R/b ⊖ 18,71 €
98 R/b ⊖ 50,71 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE EG (EG) 30 100

olmésartan, médoxomil 20 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic.
30 R/b ⊖ 19,97 €
100 R/b ⊖ 38,53 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic.
30 R/b ⊖ 19,97 €
100 R/b ⊖ 38,53 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 10 mg
compr. pellic.
30 R/b ⊖ 19,72 €
100 R/b ⊖ 51,60 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE KRKA (KRKA) 28 98

olmésartan, médoxomil 20 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic.
28 R/b ⊖ 18,94 €
98 R/b ⊖ 37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic.
28 R/b ⊖ 18,94 €
98 R/b ⊖ 37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 10 mg
compr. pellic. (séc.)
28 R/b ⊖ 18,71 €
98 R/b ⊖ 50,71 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE SANDOZ (Sandoz) 98

olmésartan, médoxomil 20 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 10 mg
compr. pellic.
98 R/b ⊖ 50,71 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE TEVA (Teva) 98

olmésartan, médoxomil 20 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic. (séc.)
98 R/b ⊖ 37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
compr. pellic. (séc.)
98 R/b ⊖ 37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 10 mg
compr. pellic. (séc.)
98 R/b ⊖ 50,71 €

SEVIKAR (Daichi Sankyo) Ⓢ

olmésartan, médoxomil 20 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr. pellic.			
28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €
olmésartan, médoxomil 40 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr. pellic.			
28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €
olmésartan, médoxomil 40 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr. pellic.			
28	R/b	⊖	18,71 €
98	R/b	⊖	50,71 €

TWYNSTA (Boehringer Ingelheim) Ⓢ

telmisartan 80 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
28	R/b	⊖	26,60 €
98	R/b	⊖	53,94 €
telmisartan 80 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
98	R/b	⊖	73,49 €

TWYNSTA (PI-Pharma) Ⓢ

telmisartan 80 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr.			
98	R/b	⊖	53,94 €
telmisartan 80 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr.			
98	R/b	⊖	73,49 €
(distribution parallèle)			

IECA + antagoniste du calcium + diurétique

TRIPLIXAM (Servier) Ⓢ

périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	19,33 €
90	R/b	⊖	31,41 €
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	18,80 €
90	R/b	⊖	43,17 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	28,60 €
90	R/b	⊖	49,78 €
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	28,14 €
90	R/b	⊖	61,54 €


Sartan + antagoniste du calcium + diurétique

AMLODIPINE / VALSARTAN / HYDROCHLORO-THIAZIDE KRKA (KRKA) Ⓢ


amlodipine (bésilate) 5 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (bésilate) 5 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (bésilate) 10 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	48,95 €
amlodipine (bésilate) 10 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	48,95 €
amlodipine (bésilate) 10 mg			
valsartan 320 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	50,04 €

EXFORGE HCT (Novartis Pharma) Ⓢ

amlodipine (bésilate) 5 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (bésilate) 5 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (bésilate) 10 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochlorothiazide 12,5 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	48,95 €
amlodipine (bésilate) 10 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	48,95 €
amlodipine (bésilate) 10 mg			
valsartan 320 mg			
hydrochlorothiazide 25 mg			
compr. pellic.			
98	R/b	⊖	50,04 €

EXFORGE HCT (Pf-Pharma) 

amlodipine (bésilate) 5 mg valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b ⊖	44,89 €
amlodipine (bésilate) 5 mg valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 98	R/b ⊖	44,89 €
amlodipine (bésilate) 10 mg valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b ⊖	48,95 €
amlodipine (bésilate) 10 mg valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 98	R/b ⊖	48,95 €
amlodipine (bésilate) 10 mg valsartan 320 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 98 (distribution parallèle)	R/b ⊖	50,04 €

FORZATEN / HCT (Menarini) 

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b ⊖	18,94 €
98	R/b ⊖	37,90 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b ⊖	18,94 €
98	R/b ⊖	37,90 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b ⊖	18,94 €
98	R/b ⊖	37,90 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b ⊖	18,71 €
98	R/b ⊖	50,71 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b ⊖	18,71 €
98	R/b ⊖	50,71 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE / HCT EG (EG) 

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 100	R/b ⊖	38,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 100	R/b ⊖	38,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 100	R/b ⊖	38,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 100	R/b ⊖	51,60 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 100	R/b ⊖	51,60 €

OLMESARTAN / AMLODIPIN / HCT MYLAN (Mylan) 

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b ⊖	18,94 €
98	R/b ⊖	37,90 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b ⊖	37,90 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 98	R/b ⊖	37,90 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b ⊖	50,71 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 98	R/b ⊖	50,71 €

SEVIKAR / HCT (Daiichi Sankyo) 

olmésartan, médoxomil 20 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
hydrochlorothiazide 12,5 mg
compr. pellic.

28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
hydrochlorothiazide 12,5 mg
compr. pellic.

28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 5 mg
hydrochlorothiazide 25 mg
compr. pellic.

28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 10 mg
hydrochlorothiazide 12,5 mg
compr. pellic.

28	R/b	⊖	18,71 €
98	R/b	⊖	50,71 €

olmésartan, médoxomil 40 mg
amlodipine (bésilate) 10 mg
hydrochlorothiazide 25 mg
compr. pellic.

28	R/b	⊖	18,71 €
98	R/b	⊖	50,71 €

1.2. Angine de poitrine

Dans le traitement médicamenteux de l'angine de poitrine, les médicaments qui diminuent aussi la morbidité ou la mortalité cardiaque sont à privilégier :

- β -bloquants (voir 1.5.)
- antagonistes du calcium (voir 1.6.).

Les médicaments dont le bénéfice n'a pas été prouvé à long terme ont une place plus limitée :

- les dérivés nitrés
- la molsidomine
- l'ivabradine.

Etant donné que les β -bloquants et les antagonistes du calcium sont utilisés dans plusieurs indications majeures, ils sont discutés dans des chapitres séparés.

Positionnement

- Angor instable
 - L'angor instable est une urgence qui nécessite une hospitalisation. Il est nécessaire d'administrer immédiatement des médicaments anti-ischémiques (dérivés nitrés par voie i.v. et β -bloquants), des antiagrégants (acide acétylsalicylique et un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂) et des anticoagulants (héparines, fondaparinux ou bivaluridine). Parfois, une revascularisation rapide (ACTP ou PAC) est également nécessaire. Si le traitement antiagrégant est déjà commencé à domicile, il doit se faire avec une forme rapidement soluble d'acide acétylsalicylique (160 à 300 mg, voir 2.1.1.1.).
- Crise aiguë d'angine de poitrine ou prévention d'une crise avant un effort ou un stress
 - Le traitement consiste d'abord en l'administration sublinguale d'un dérivé nitré (voir 1.2.1.1.).
- Traitement d'entretien de l'angor stable
 - Les β -bloquants (voir 1.5.) et les antagonistes du calcium (voir 1.6.) sont les mieux documentés et ont, outre leur effet symptomatique, un bénéfice à long terme sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.
 - Les dérivés nitrés, la molsidomine et l'ivabradine sont aussi utilisés ; pour ces médicaments, seul le bénéfice symptomatique est prouvé.
 - La molsidomine est très peu étudiée ; elle possède quelques propriétés des dérivés nitrés. Il n'y a aucune preuve de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité.
 - L'ivabradine exerce un effet bradycardisant en agissant directement sur le nœud sinusal, et n'a donc un effet que chez les patients en rythme sinusal. Ce n'est pas un médicament de premier choix dans le traitement d'entretien de l'angine de poitrine : il n'y a pas de bénéfice à long terme sur la morbidité et la mortalité.
- Dans l'ischémie myocardique silencieuse, on utilise des β -bloquants ou des antagonistes du calcium.
- Chez tous les patients angoreux stables et certainement après un syndrome coronarien aigu, l'administration d'acide acétylsalicylique (voir 2.1.1.1.) et d'une statine (voir 1.12.1.) sera également initiée en prévention secondaire (sauf contre-indications). Chez les patients qui sont déjà traités par un antiagrégant, un β -bloquant et un hypolipidémiant, un léger effet cardioprotecteur additionnel peut être obtenu avec les IECA.
- Chez les patients angoreux stables, une approche interventionnelle (stenting, pontage aorto-coronaire) induit un contrôle symptomatique légèrement meilleur que l'approche médicamenteuse, en particulier chez les patients dont les crises d'angor sont fréquentes. Toutefois, à long terme, on n'observe pas de bénéfice en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires [voir *Folia de mars* 2021].

1.2.1. DÉRIVÉS NITRÉS

Les dérivés nitrés entraînent une dilatation veineuse avec pour conséquence une diminution de la précharge ; ils exercent aussi un effet vasodilatateur direct au niveau des artérioles et des artères coronaires.

Positionnement

- Voir 1.2.
- *Sublinguale.* Le dinitrate d'isosorbide peut être donné par voie sublinguale au moment d'une crise d'angine de poitrine ou avant un effort susceptible de déclencher une crise, ou dans l'œdème aigu du poumon. Il faut expliquer clairement au patient qu'un contact étroit du médicament avec les muqueuses buccales est nécessaire.
- *Orale.* Le dinitrate d'isosorbide est administré par voie orale de manière chronique en prévention d'une crise aiguë d'angine de poitrine.
- *Transdermique.* En prévention des crises d'angine de poitrine, la nitroglycérine peut être administrée au moyen d'un système transdermique à libération contrôlée. La quantité à appliquer doit être déterminée individuellement, et le système transdermique doit être retiré pendant quelques heures par jour.
- *Perfusion intraveineuse.* Administrés en perfusion intraveineuse, les dérivés nitrés peuvent entraîner une amélioration hémodynamique en cas d'insuffisance cardiaque grave; ils ont aussi une place limitée dans l'angor instable, et dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Indications (synthèse du RCP)

- Angine de poitrine.
- Insuffisance cardiaque gauche.
- Infarctus aigu du myocarde (uniquement dans le RCP de la forme intraveineuse).

Contre-indications

- Hypotension et choc.
- Cardiomyopathie obstructive, sténose aortique et/ou sténose mitrale.
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 ou du riociguat.

Effets indésirables

- Céphalées (surtout au début du traitement), hypotension orthostatique (surtout en cas d'hypovolémie).
- Systèmes transdermiques: aussi irritation cutanée.

Interactions

- Hypotension en cas d'association à des médicaments antihypertenseurs ou à l'alcool; hypotension sévère en cas d'association à un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (voir 7.3.1.) ou au riociguat (voir 1.13.).

Précautions particulières

- Avec des doses élevées et lors des premières administrations, il faut recommander au patient de prendre les dérivés nitrés à usage sublingual en position assise ou couchée étant donné le risque d'hypotension, de tachycardie réflexe et de syncope.
- En cas d'effet insuffisant des dérivés nitrés administrés par voie sublinguale, le patient doit demander un avis médical urgent.
- En utilisation chronique, les dérivés nitrés sont soumis à un phénomène de tolérance, avec diminution de leur efficacité, surtout en cas de concentrations plasmatiques élevées ininterrompues, comme c'est le cas lors de l'usage de préparations transdermiques et en cas d'usage intraveineux. Des périodes intermittentes sans dérivés nitrés sont alors généralement introduites, p.ex. en ne donnant pas de dose le soir ou en retirant le système transdermique pendant au moins 8 heures.
- Les systèmes transdermiques à base de nitroglycérine ne peuvent pas être découpés, à moins que cela ne soit explicitement mentionné dans le RCP.
- La plupart des systèmes transdermiques doivent être retirés en cas de défibrillation, cardioversion électrique, diathermie ou IRM. Pour des raisons de sécurité, il est préférable de consulter le RCP.

1.2.1.1. Voie sublinguale et/ou orale

Dinitrate d'isosorbide

Posol.
 - *sublinguale:* 2,5 à 5 mg
 - *per os:* plusieurs fois p.j. 5 à 10 mg ou plus

CEDOCARD (Takeda)

isosorbide, dinitrate			
compr. (séc.)			
100 x 20 mg	R/b	○	10,21 €
compr. or./subling. (séc.)			
60 x 5 mg	R/b	○	6,68 €

1.2.1.2. Voie transdermique**Nitroglycérine**

Posol. un à plusieurs dispositifs transdermiques 1 x p.j. à appliquer pendant 12 à 16 heures (max. 20 mg/24 h)

MINITRAN (Meda Pharma)

nitroglycérine dispositif transderm.		
30 x 5 mg/24 h (18 mg/6,7 cm ²)	R/b O	16,67 €
30 x 10 mg/24 h (36 mg/13,3 cm ²)	R/b O	23,03 €
30 x 15 mg/24 h (54 mg/20 cm ²)	R/b O	30,74 €

NITRODERM (Novartis Pharma)

nitroglycérine dispositif transderm. TTS		
30 x 5 mg/24 h (25 mg/10 cm ²)	R/b O	14,80 €
30 x 10 mg/24 h (50 mg/20 cm ²)	R/b O	15,73 €
30 x 15 mg/24 h (75 mg/30 cm ²)	R/b O	16,90 €

(contient: aluminium)

TRINIPATCH (Teva)

nitroglycérine dispositif transderm.		
30 x 5 mg/24 h (22,4 mg/7 cm ²)	R/b O	18,15 €
30 x 10 mg/24 h (44,8 mg/14 cm ²)	R/b O	25,01 €
30 x 15 mg/24 h (67,2 mg/21 cm ²)	R/b O	33,10 €

1.2.1.3. Voie intraveineuse**Dinitrate d'isosorbide****CEDOCARD (Takeda)**

isosorbide, dinitrate sol. perf. à diluer i.v. [amp.]		
10 x 10 mg/10 ml	U.H.	[13 €]

1.2.2. MOLSIDOMINE**Positionnement**

– Voir 1.2..

Indications (synthèse du RCP)

– Angine de poitrine, traitement chronique.

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

– Ceux des dérivés nitrés (voir 1.2.1.): l'apparition d'une tolérance ne peut être exclue.

CORUNO (Therabel)

molsidomine compr. lib. prol.		
28 x 16 mg	R/b! O	27,28 €
42 x 16 mg	R/b! O	34,53 €

Posol. 16 mg p.j. en 1 prise

CORVATON (Therabel)

molsidomine compr. (séc.)		
100 x 2 mg	R/b! O	16,62 €

Posol. per os: 6 à 12 mg p.j. en 3 prises

1.2.3. IVABRADINE**Positionnement**

– Voir *Folia de janvier 2015.*

– Pour l'usage dans l'angine de poitrine, voir 1.2.; pour l'usage dans l'insuffisance cardiaque, voir 1.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Angine de poitrine: traitement d'entretien en cas d'intolérance ou de contre-indication aux β -bloquants, ou en association aux β -bloquants en cas d'efficacité insuffisante de ceux-ci, et ce chez les patients en rythme sinusal \geq 70 battements/min.

– Insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA de II à IV) avec dysfonction systolique, en association au traitement standard ou en cas de contre-indication des β -bloquants, et ce chez des patients avec un rythme sinusal \geq 75 battements/minute.

Contre-indications

– Fréquence cardiaque < 70 battements/min.

– Maladie du nœud sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré, dépendance au stimulateur cardiaque.

– Phase aiguë de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral; angor instable.

– Insuffisance cardiaque instable ou aiguë, choc cardiogénique.

– Hypotension sévère (<90/50 mmHg).

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro. 6.2.2.*).

– Utilisation simultanée du diltiazem ou du vérapamil.

– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire.

– Phosphènes (flash lumineux), vue trouble.

Grossesse et allaitement

– L'ivabradine est déconseillée pendant la grossesse; des études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Interactions

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à des médicaments allongeant l'intervalle QT (voir

Intro.6.2.2.), dû à l'effet bradycardisant de l'ivabradine.

– Risque de bradycardie sévère en cas d'association avec des β -bloquants, le vérapamil ou le diltiazem.

– L'ivabradine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Posol. angor et insuffisance cardiaque:
10 à 15 mg p.j. en 2 prises

IVABRADINE KRKA (KRKA)

ivabradine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 5 mg	R/b!	⊖	27,84 €
compr. pellic.			
56 x 7,5 mg	R/b!	⊖	27,84 €

PROCORALAN (Servier)

ivabradine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 5 mg	R/b!	⊖	27,84 €
compr. pellic.			
56 x 7,5 mg	R/b!	⊖	27,84 €

PROCORALAN (Impexco)

ivabradine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 5 mg	R/b!	⊖	27,84 €
compr. pellic.			
56 x 7,5 mg	R/b!	⊖	27,84 €
(distribution parallèle)			

1.3. Insuffisance cardiaque

Le traitement de fond médicamenteux de l'insuffisance cardiaque comprend :

- les diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse, voir 1.4.)
- les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, voir 1.7.1.)
- les sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, voir 1.7.2.)
- les β -bloquants (documenté avec le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol, voir 1.5.).

Chez les patients dont les symptômes persistent sous un tel traitement de fond, peuvent être ajoutés :

- un antagoniste de l'aldostérone (voir 1.4.)
- une gliflozine (ou inhibiteur du SGLT2, voir 5.1.8.)
- le complexe sacubitril/valsartan (à la place de l'IECA ou du sartan)

Ont une place plus limitée :

- les dérivés nitrés (voir 1.2.1.)
- la dobutamine (voir 1.9.)
- les glycosides digitaliques
- l'ivabradine (voir 1.2.3.)
- le lévosimendan
- la milrinone

Étant donné que les diurétiques, les β -bloquants, les IECA et les sartans sont utilisés dans plusieurs indications majeures, ils sont discutés dans des chapitres séparés.

Positionnement

- Voir *Folia de mars 2014*.
- Insuffisance cardiaque aiguë
 - L'insuffisance cardiaque aiguë est une urgence qui nécessite l'administration de diurétiques de l'anse par voie parentérale et de dérivés nitrés par voie sublinguale; l'administration systématique d'oxygène ou de morphine n'est plus recommandée. En milieu hospitalier, il y a aussi une place pour l'utilisation intraveineuse de dérivés nitrés, de milrinone, de lévosimendan, de dobutamine ou de digoxine (seulement en cas d'insuffisance cardiaque associée à une FA avec réponse ventriculaire rapide).
- Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite
 - Les diurétiques (thiazides et diurétiques de l'anse) soulagent les symptômes liés à la rétention hydrosodée dans l'insuffisance cardiaque chronique. Il convient d'utiliser la dose minimale efficace du diurétique; à cette fin, il est utile de peser régulièrement le patient.
 - Les IECA augmentent la qualité de vie et l'espérance de vie des patients.
 - Les β -bloquants sont associés aux IECA dans le palier suivant: eux aussi améliorent la qualité de vie et l'espérance de vie.
 - On essaie d'atteindre progressivement les doses usuelles des IECA et des β -bloquants pour autant que celles-ci soient supportées.
 - Les sartans sont seulement indiqués dans l'insuffisance cardiaque lorsque les IECA ne sont pas supportés (p.ex. en raison d'une toux). L'association d'un IECA et d'un sartan est déconseillée: aucune donnée ne prouve sa plus-value par rapport à un IECA en monothérapie en termes de morbidité ou de mortalité, et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru [voir *Folia de septembre 2013*].
 - Le complexe sacubitril/valsartan peut être envisagé dans une population sélectionnée en remplacement d'un IECA ou d'un sartan (voir 1.3.2. et *Folia de décembre 2016*).
 - Un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone) peut également être associé chez les patients dont les plaintes persistent.
 - Chez les patients dont les symptômes persistent sous un traitement de fond adéquat avec un inhibiteur du SRAA et un β -bloquant, certaines gliflozines (voir 5.1.8.) semblent également avoir un effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et peut-être aussi sur la mortalité cardiovasculaire, aussi bien chez les diabétiques que les non-diabétiques. Leur place exacte, par rapport aux autres médicaments de deuxième ligne dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, reste à déterminer [voir *Folia de février 2021*].

- Associer l'ivabradine (voir 1.2.3.) peut être envisagé en présence d'une fréquence cardiaque ≥ 75 battements/minute et d'un rythme sinusal. Le nombre d'hospitalisations diminue mais il n'y a pas d'effet sur d'autres morbidités ni sur la mortalité; le rapport bénéfice/risque n'est pas clair [voir Folia de janvier 2013 et Folia de janvier 2015].

- La place des dérivés nitrés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique est controversée.

- Les glycosides digitaliques n'ont pas d'effet prouvé sur la mortalité.

- Chez les patients traités par un IECA, un sartan ou le complexe sacubitril/valsartan, il convient de suivre de près la fonction rénale et la kaliémie, surtout en cas d'administration concomitante d'un antagoniste de l'aldostérone.

- Afin d'éviter une hypotension, chaque médicament sera instauré à une faible dose qui sera augmentée progressivement. C'est particulièrement le cas pour l'usage des β -bloquants dans cette indication.

– Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: les diurétiques sont associés à un effet sur les symptômes de surcharge liquidienne; la place des β -bloquants, des IECA, des sartans et de la spironolactone n'est pas claire. Aucune classe de médicaments n'a été associée à un effet positif sur la survie dans cette pathologie [voir Folia de mars 2014, Folia de décembre 2014 et Folia de décembre 2020].

1.3.1. GLYCOSIDES DIGITALIQUES

Positionnement

– Voir 1.3.

– La digoxine n'a plus qu'une place très limitée dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir 1.3.); elle est parfois encore utilisée dans la fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire pour ralentir la fréquence ventriculaire, mais les β -bloquants ou les antagonistes du calcium (vérapamil ou diltiazem) sont à préférer (voir 1.8.).

– La métildigoxine a probablement les mêmes propriétés, effets indésirables et interactions que la digoxine. Etant donné que l'expérience avec la digoxine est beaucoup plus grande, l'utilisation de la métildigoxine n'est pas justifiée.

Indications (synthèse du RCP)

– Fibrillation auriculaire: pour ralentir un rythme ventriculaire rapide (*rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire, sans remise en rythme sinusal, voir 1.8.) ou en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique due à la fibrillation auriculaire.

– Insuffisance cardiaque grave en cas de réponse insuffisante à d'autres médicaments.

Contre-indications

– Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

– Cardiomyopathie obstructive.

– Tachycardie réciproque en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White.

– Tachycardie ventriculaire.

– Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire avec rythme ventriculaire lent.

– Digoxine: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– La digoxine et la métildigoxine ont une marge thérapeutique-toxique étroite.

– Nausées, diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.

– Troubles du rythme et de la conduction (entre autres extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, tachycardie auriculaire avec bloc auriculo-ventriculaire) avec risque accru en cas d'hypokaliémie.

– Manifestations neurologiques (vertiges, dépression, agitation), troubles visuels (entre autres perturbation de la vision des couleurs).

Interactions

– Augmentation de la sensibilité aux glycosides digitaliques par des médicaments diminuant la kaliémie (p.ex. diurétiques augmentant la perte de potassium, corticostéroïdes) ou augmentant la calcémie (entre autres vitamine D).

– Diminution de l'absorption des glycosides digitaliques par les adsorbants (p.ex. colestipol, colestyramine, kaolin); un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

– La digoxine est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine par l'amiodarone, la ciclosporine, la clarithromycine, l'itraconazole et le vérapamil, et diminution des concentrations plasmatiques de la digoxine par la rifampicine et le millepertuis.

Précautions particulières

– La marge thérapeutique-toxique est étroite. La détermination des concentrations plasmatiques de la digoxine

(recommandations actuelles: de préférence entre 0,5 et 0,9 ng/ml, ne dépassant pas 1,2 ng/ml) est indiquée, certainement chez les patients en insuffisance rénale.

– L'absorption de la digoxine est incomplète et variable: les différences d'absorption peuvent être dues à la forme galénique ou à des interactions.
– La plupart des cas de toxicité digitale sont dus à des interactions ou à des doses trop élevées. En cas d'insuffisance rénale, les doses doivent être diminuées. Chez les personnes âgées, la fonction rénale est toujours altérée, et la dose doit en tout cas être réduite.
– En cas d'intoxication digitale massive, on utilise des anticorps anti-digoxine (voir 20.1.1.1.).

Administration

– La digoxine est en principe administrée par voie orale; ce n'est qu'en cas d'urgence ou de difficultés d'absorption que la voie intraveineuse se justifie.
– La décision d'administrer ou non une dose de charge dépend de la rapidité avec laquelle on désire digitaliser le patient. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'administration d'une dose de charge n'est certainement plus pratiquée, en raison du risque de toxicité et étant donné qu'en cas d'urgence d'autres médicaments (p.ex. des diurétiques) sont indiqués.

Digoxine

Posol. fonction rénale normale: dose d'entretien en moyenne 0,25 mg p.j.; dose de charge (à n'utiliser qu'exceptionnellement) 0,75 mg p.j. pendant 3 jours

LANOXIN (Aspen)

digoxine compr.			
60 x 0,125 mg	R/b	○	6,47 €
compr. (séc.)			
60 x 0,25 mg	R/b	○	6,57 €
120 x 0,25 mg	R/b	○	7,48 €
sol.			
60 ml 0,05 mg/1 ml	R/b	○	7,46 €
sol. inj. i.v. [amp.]			
5 x 0,5 mg/2 ml	R/		4,98 €

Métildigoxine

LANITOP (Eurocept)

métildigoxine compr. (séc.)			
50 x 0,1 mg	R/b	○	6,42 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

1.3.2. COMPLEXE SACUBITRIL/ VALSARTAN

Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine, une enzyme qui dégrade

entre autres les peptides natriurétiques. Ceci entraîne une diminution de la pression artérielle, une vasodilatation et une augmentation de la diurèse. Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (voir 1.7.2.). Sous cette forme, la biodisponibilité du valsartan est supérieure à celle du valsartan en préparation monocomposée.

Positionnement

– Voir 1.3.

– La plus-value du complexe sacubitril/valsartan en termes de mortalité globale et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport à un IECA (ou un sartan) n'a été démontrée que dans une seule étude chez des patients dont les symptômes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite persistaient sous traitement standard aux doses maximales, mais c'était au prix d'une augmentation encore plus importante du risque d'hypotension et d'angioedème. Les personnes âgées et les patients insuffisants cardiaques graves étaient sous-représentés dans cette étude [voir Folia de décembre 2016]. Il n'existe pas de données sur la plus-value du complexe chez les patients dont l'insuffisance cardiaque vient d'être diagnostiquée, les patients n'ayant pas reçu de traitement standard optimisé préalable ou les patients asymptomatiques sous traitement standard optimisé.

– Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (voir 1.3.), le complexe sacubitril/valsartan ne s'avérait pas supérieur à un sartan en monothérapie.

Indications (synthèse du RCP)

– Insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.

Contre-indications

– Celles des sartans: grossesse, hyperkaliémie, sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
– Utilisation concomitante d'un IECA ou un sartan.
– Antécédents d'angioedème.
– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Ceux des IECA (voir 1.7.1.), à l'exception de la toux.
– Risque accru d'hypotension et d'angioedème.

Interactions

– Celles des sartans (voir 1.7.2.).

Précautions particulières

- Ceux des IECA (voir 1.7.1.).
- En raison du risque accru d'angioedème, il est recommandé d'attendre 36 heures après l'arrêt d'un IECA avant de débiter la prise de sacubitril/valsartan et vice versa.

Grossesse et allaitement

- Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).

Posol. 1 compr. 49/51 2 x p.j., à augmenter après 2 à 4 semaines à 1 compr. 97/103 2 x p.j.

ENTRESTO (Novartis Pharma) 

sacubitril 24 mg valsartan 26 mg compr. pellic. 28	R/b! O	67,78 €
sacubitril 49 mg valsartan 51 mg compr. pellic. 56 168	R/b! O R/b! O	126,61 € 360,62 €
sacubitril 97 mg valsartan 103 mg compr. pellic. 56 168	R/b! O R/b! O	126,61 € 360,62 €

ENTRESTO (Abacus) 

sacubitril 49 mg valsartan 51 mg compr. pellic. 56	R/	159,29 €
sacubitril 97 mg valsartan 103 mg compr. pellic. 56 (distribution parallèle)	R/	159,29 €

1.3.3. MILRINONE

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 3; elle exerce un effet inotrope positif et possède des propriétés vasodilatatrices.

Positionnement

- Voir 1.3.
- La place de la milrinone est très limitée en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.

Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance cardiaque aiguë grave ne répondant pas au traitement.

Effets indésirables

- Arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires, hypotension.
- Rare: fibrillation ventriculaire, angine de poitrine, bronchospasme, choc anaphylactique.

Précautions particulières

- Surveillance continue par monitoring.

Milrinone**COROTROPE (Sanofi Belgium) **

milrinone
sol. perf. i.v. [amp.]
10 x 10 ml 1 mg/1 ml U.H. [153 €]

1.3.4. LÉVOSIMENDAN

Le lévosimendan est un stimulant cardiaque qui exerce un effet inotrope positif et vasodilatateur. Il agit par une sensibilisation de la troponine C au calcium, et inhibe aussi, à doses élevées, les phosphodiesterases de type 3.

Positionnement

- Voir 1.3.
- La place du lévosimendan est très limitée en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.

Indications (synthèse du RCP)

- Décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque sévère chronique ne répondant pas aux traitements conventionnels.

Contre-indications


- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Fréquent: arythmies ventriculaires allant jusqu'à une tachycardie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, hypotension, hypokaliémie, ischémie myocardique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.

Précautions particulières

- Surveillance continue par monitoring.

SIMDAX (Orion) 

lévosimendan
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 12,5 mg/5 ml U.H. [671 €]

1.4. Diurétiques

Ce chapitre traite:

- des diurétiques augmentant la perte de potassium (thiazides et apparentés, diurétiques de l'anse)
- des diurétiques d'épargne potassique (antagonistes de l'aldostérone et autres)
- des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- des associations d'un diurétique d'épargne potassique à un diurétique augmentant la perte de potassium.

Les associations de diurétiques et d'autres médicaments utilisés dans l'hypertension sont décrites au point 1.1.4.

Positionnement

- Les diurétiques sont utilisés dans la rétention hydrosodée et l'œdème, par. ex. en cas d'insuffisance cardiaque (*voir* 1.3.).
- Thiazides et apparentés: ces diurétiques diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension (*voir* 1.1.). Chez les patients qui présentent une hypertension non compliquée, un diurétique thiazidique ou un diurétique apparenté à faible dose en traitement initial est un choix correct, vu les nombreuses études à ce sujet, les effets indésirables limités et le faible coût [*voir Folia d'avril 2020*]. Ceci vaut également en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés. L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.
- Les diurétiques de l'anse, en raison de leur effet rapide et puissant, sont moins adaptés pour le traitement de l'hypertension, sauf en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Ils sont principalement utilisés en cas d'insuffisance cardiaque.
- Les diurétiques d'épargne potassique
 - Ces diurétiques ne sont pas des médicaments de premier choix en cas d'hypertension essentielle.
 - La spironolactone est parfois utilisée en cas d'hypertension résistante à plusieurs antihypertenseurs.
 - En cas de réponse insuffisante à un IECA et un β -bloquant, un antagoniste de l'aldostérone peut être associé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère à sévère, et ceci sous surveillance de la kaliémie.
- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique: ils sont encore utilisés dans le mal d'altitude (indication non mentionnée dans le RCP) et dans la crise aiguë de glaucome, mais plus dans le traitement de l'hypertension ou de l'œdème.

Grossesse et allaitement

- *Voir* 1.1. et *Folia de février 2012*.
- Dans la plupart des sources, l'utilisation de diurétiques est déconseillée pendant la grossesse en raison de la diminution du volume sanguin circulant. Lorsque la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. en cas de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin), les diurétiques sont certainement à éviter.
- Chez les femmes avec une hypertension préexistante déjà traitée par un thiazide ou un diurétique apparenté à faibles doses, celui-ci peut être poursuivi pendant la grossesse.
- Allaitement: les diurétiques peuvent inhiber la lactation.

Précautions particulières

- Chez le sujet âgé, il convient de vérifier la kaliémie et la natrémie après 2 à 3 semaines de traitement.

Posologie

- Dans le traitement de l'hypertension, on utilise des doses faibles.
- La dose journalière est généralement administrée en une seule prise et ne sera de préférence pas prise avant le coucher afin d'éviter une nycturie.

1.4.1. DIURÉTIQUES AUGMENTANT LA PERTE DE POTASSIUM

1.4.1.1. Thiazides et apparentés

Sous le nom de thiazides sont regroupés un certain nombre de diurétiques comprenant un noyau benzothiadiazine substitué par une fonction sulfonamide. Actuellement, les thiazides ne sont plus disponibles sur le marché belge que sous forme d'associations (*voir 1.1.4.*). Certaines molécules de structure différente (p.ex. la chlorthalidone et l'indapamide) ont été reprises dans ce groupe étant donné que leurs effets sont comparables.

Les thiazides et les substances apparentées entraînent une augmentation dose-dépendante de l'excrétion de sodium et d'eau.

Positionnement

– *Voir 1.4.*
– Prophylaxie de la lithiase oxalocalcique (indication non mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

– Hypertension.
– Rétention hydrosodée, œdème.

Contre-indications

– Hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie.
– Allergie aux sulfamidés.
– Goutte active.
– Insuffisance rénale sévère (RCP).
– Indapamide: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium.
– Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).
– Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie et hypertriglycéridémie, surtout à fortes doses. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme, étant donné que, malgré ces effets, les thiazides finissent par induire une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques.
– Troubles de l'érection.
– Rare: purpura thrombocytopénique, photosensibilisation; risque légèrement accru de carcinome basocellulaire et épidermoïde.

Grossesse et allaitement

– *Voir 1.4.*

Interactions

– Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association avec des AINS.
– Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.
– Risque accru de toxicité des digitales en cas d'hypokaliémie.
– Augmentation de la lithémie.
– Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium ou à la vitamine D.

Précautions particulières

– Suivre la natrémie et la kaliémie, surtout chez les personnes âgées: aux faibles doses utilisées dans l'hypertension, les troubles électrolytiques ne posent généralement pas de problème.
– Les thiazides et apparentés sont moins efficaces en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Chlorthalidone

Posol.
hypertension
12,5 à 25 mg p.j. en 1 prise
œdème
25 à 50 mg p.j. en 1 prise

HYGROTON (Amdipharm) ® 

chlorthalidone
compr. (séc.)
30 x 50 mg R/b O 6,24 €

Indapamide

Posol.
hypertension
2,5 mg p.j. en 1 prise

FLUDEX (Servier) ® 

indapamide
compr. enr.
20 x 2,5 mg R/b ⊖ 6,82 €
60 x 2,5 mg R/b ⊖ 9,60 €

INDAPAMIDE EG (EG) ® 

indapamide
compr. enr.
20 x 2,5 mg R/b ⊖ 6,49 €
60 x 2,5 mg R/b ⊖ 8,69 €

1.4.1.2. Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse se distinguent des thiazides par un effet natriurétique maximal plus marqué et une élimination plus importante d'eau libre.

Positionnement

- Voir 1.4.
- Contrairement aux thiazides, les diurétiques de l'anse à doses élevées conservent leur action diurétique même en cas de diminution sévère de la fonction rénale.
- Hypercalcémie (conjointement à une hydratation) (indication non mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Oedème aigu du poumon (par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire lorsque l'administration intraveineuse n'est pas possible).
- Hypertension (surtout en cas d'insuffisance rénale sévère).
- Rétention hydrosodée, oedème d'origine hépatique, rénale ou cardiaque.
- Stimulation de la diurèse en cas de fonction rénale fortement diminuée.

Contre-indications

- Hypokaliémie et hyponatrémie.
- Anurie.
- Encéphalopathie hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium, excrétion accrue de calcium.
- Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).
- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie et hypertriglycéridémie, surtout à fortes doses. La pertinence clinique à long terme n'en est pas claire.
- Troubles de l'érection.
- Ototoxicité à doses élevées.
- Rare: photosensibilisation, purpura thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.

Interactions

- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur en cas d'association à un AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS, un IECA ou

un sartan, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un diurétique + AINS + IECA ou sartan.

- Risque accru de toxicité des digitales en cas d'hypokaliémie.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru de néphrotoxicité de certaines céphalosporines, et de néphro- et ototoxicité des aminoglycosides.
- Le torasémide est un substrat du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Suivre la natrémie et la kaliémie, certainement en cas d'utilisation de doses élevées chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque ou d'une cirrhose hépatique et chez les personnes âgées.
- Le furosémide est photosensible (ne pas l'exposer trop longtemps à la lumière).

Bumétanide

Posol. per os:
oedème: 0,5 mg à max. 4 mg p.j. en 1 à 3 prises (doses plus élevées en cas d'insuffisance rénale sévère)

BURINEX (Karo) Ⓢ

bumétanide compr. (séc.)			
30 x 1 mg	R/b	○	7,93 €
20 x 5 mg	R/b	○	12,19 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 2 mg/4 ml	R/b	○	9,05 €

Furosémide

Posol. per os:
hypertension et oedème: 20 à 60 mg p.j. en 1 prise (doses plus élevées en cas d'insuffisance rénale sévère)

FUROSEMIDE ACCORD (Accord) Ⓢ

furosémide sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
10 x 20 mg/2 ml	U.H.		[3 €]
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]			
10 x 250 mg/25 ml	U.H.		[16 €]

FUROSEMIDE EG (EG) Ⓢ

furosémide compr. (séc.)			
50 x 40 mg	R/b	⊖	7,10 €
100 x 40 mg	R/b	⊖	8,68 €

FUROSEMIDE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

furosémide compr. (séc.)			
100 x 40 mg	R/b	⊖	8,17 €

LASIX (Sanofi Belgium) Ⓢ

furosémide compr. (séc.) 50 x 40 mg	R/b ○	7,72 €
compr. (séc. en 4) 20 x 500 mg	U.H.	[11 €]
gél. lib. prot. P 30 x 30 mg	R/b ⊕	6,81 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 6 x 20 mg/2 ml	R/b ⊕	6,81 €
sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 6 x 250 mg/25 ml	U.H.	[10 €]

Torasémide

Posol.
hypertension
2,5 mg p.j. en 1 prise
œdème
10 mg p.j. en 1 prise

TORASEMIDE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

torasémide compr. (séc. en 4) 30 x 5 mg	R/b ⊕	7,48 €
compr. (séc.) 30 x 10 mg	R/b ⊕	11,05 €
30 x 20 mg	R/b ⊕	18,73 €

TORREM (Meda Pharma) Ⓢ

torasémide compr. 56 x 2,5 mg	R/b ⊕	8,40 €
compr. (séc.) 20 x 10 mg	R/b ⊕	9,66 €

1.4.2. DIURÉTIQUES D'ÉPARGNE POTASSIQUE

La spironolactone et l'éplérénone agissent par antagonisme de l'aldostérone; l'amiloride (disponible uniquement en association, voir 1.4.4.) agit par inhibition du canal sodique épithélial.

Positionnement

- Voir 1.4.
- La spironolactone bénéficie d'un recul d'utilisation beaucoup plus long que l'éplérénone qui est également beaucoup plus coûteuse.

Indications (synthèse du RCP)

- Éplérénone: insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq 30\%$, ou $\leq 40\%$ après un infarctus du myocarde).
- Spironolactone
 - Insuffisance cardiaque légère à sévère (classes NYHA II à IV) avec dysfonction ventriculaire gauche (voir 1.3.).
 - Hypertension en cas d'efficacité insuffisante d'une association de plusieurs antihypertenseurs.
 - Hyperaldostéronisme primaire et secondaire.
 - Cirrhose avec ascite et œdème.

Contre-indications

- Hyperkaliémie préexistante.

– Association à des suppléments de potassium (voir rubrique «Interactions»).

- Insuffisance rénale sévère (RCP).
- Éplérénone: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hyperkaliémie (voir les rubriques «Interactions» et «Précautions particulières»).
- Troubles endocriniens (gynécomastie, aménorrhée, impuissance); probablement moins avec l'éplérénone.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.

Interactions

- Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, triméthoprimé (cotrimoxazole), héparines, IECA et sartans) (voir Intro.6.2.7.).

– Risque accru d'altération de la fonction rénale en cas d'association à des AINS.

– L'éplérénone est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Même avec les faibles doses de spironolactone et d'éplérénone utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, une hyperkaliémie peut survenir, vu que des IECA ou des sartans sont souvent utilisés concomitamment (voir Intro.6.2.7.).
- Insuffisance rénale modérée à sévère: risque accru d'hyperkaliémie.

Éplérénone

Posol.
insuffisance cardiaque: 25 mg p.j., à augmenter éventuellement jusqu'à 50 mg p.j. en 1 prise

EPLERENONE MYLAN (Mylan) Ⓢ

éplérénone compr. pellic. 30 x 25 mg	R/b! ○	20,38 €
90 x 25 mg	R/b! ○	40,06 €
90 x 50 mg	R/b! ○	58,38 €

INSPRA (Upjohn) Ⓢ

éplérénone compr. pellic. 28 x 25 mg	R/b! ⊕	19,33 €
30 x 25 mg	R/!	73,80 €
90 x 25 mg	R/b! ⊕	40,06 €
90 x 50 mg	R/b! ⊕	58,38 €

Spironolactone*Posol.*

- hypertension résistante : 25 à 100 mg p.j. en 1 à plusieurs prises;
- insuffisance cardiaque: débiter par 12,5 mg p.j., augmenter éventuellement jusqu'à max. 50 mg p.j.

ALDACTONE (Pfizer) Ⓢ

spironolactone			
compr. pellic.			
50 x 25 mg	R/b	⊖	7,42 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	9,58 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	11,94 €
50 x 100 mg	R/b	⊖	12,72 €

SPIRONOLACTONE EG (EG) Ⓢ

spironolactone			
compr. (séc.)			
50 x 25 mg	R/b	⊖	7,41 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	9,74 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	11,07 €
50 x 100 mg	R/b	⊖	12,71 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	20,75 €

1.4.3. INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE**Positionnement**

- Voir 1.4.
- Le mal d'altitude [voir *Folia de mai 2019*] et l'hypertension intracrânienne bénigne sont des indications qui ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Glaucome (surtout en cas de crise aiguë).

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyponatrémie, acidose hyperchlorémique.
- Insuffisance surrénale.
- Glaucome à angle fermé (en cas d'administration prolongée).
- Allergie aux sulfamidés.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, effets centraux (agitation, dépression, sédation, paresthésies).
- Acidose métabolique et alcalinisation des urines, avec risque de lithiase rénale.
- Rare: troubles hématologiques (thrombocytopenie, anémie, agranulocytose), lésions cutanées sévères (allant jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson et au syndrome de Lyell, comme avec d'autres sulfamidés), troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.

Interactions

- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de salicylés à doses élevées.

Acétazolamide*Posol. per os:*

- glaucome: 250 mg à 1 g p.j. en 1 à 4 prises
- mal d'altitude: en prévention 250 mg en 2 prises, à augmenter éventuellement jusqu'à 500 mg en 2 prises si malgré tout des symptômes surviennent

DIAMOXY (Mercury) Ⓢ

acétazolamide			
compr.			
25 x 250 mg	R/b	⊖	8,50 €
acétazolamide (sodium)			
sol. inj. (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 500 mg	R/b	⊖	13,89 €

1.4.4. ASSOCIATIONS DE DIURÉTIQUES**Positionnement**

- Pour les associations de diurétiques et d'autres antihypertenseurs, voir 1.1.4.

- Des diurétiques d'épargne potassique sont associés aux thiazides ou aux diurétiques de l'anse pour éviter l'hypokaliémie lors de l'utilisation de diurétiques augmentant la perte de potassium.

- Il n'existe plus d'association fixe d'un diurétique thiazidique et d'un diurétique d'épargne potassique en Belgique. La spironolactone et un diurétique thiazidique peuvent, si nécessaire, être prescrits séparément.

- Ces préparations peuvent entraîner les effets indésirables de leurs différents composants.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 1.4.1.2. et 1.4.2.
- Contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (RCP) (attention chez les personnes âgées), à cause du risque d'hyperkaliémie avec risque d'arythmies potentiellement fatales.
- L'association à des suppléments potassiques doit être évitée pour la même raison. L'administration concomitante d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, IECA, sartans, héparines et triméthoprime (co-trimoxazole)) doit se faire avec prudence (voir *Intro.6.2.7.*).

FRUSAMIL (Sanofi Belgium) Ⓢ

furosémide 40 mg			
amiloride, chlorhydrate 5 mg			
compr. (séc.)			
56	R/b	⊖	7,79 €

Posol. 1 compr. p.j. en 1 prise

1.5. Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants ralentissent le rythme cardiaque, diminuent la contractilité myocardique et réduisent les besoins en oxygène du myocarde. Ils provoquent une baisse graduelle de la pression artérielle.

Certaines propriétés pharmacologiques des β -bloquants ont une importance clinique.

- Cardiosélectivité (sélectivité β_1): l'acébutolol, l'aténolol, le bétaxolol, le bisoprolol, le céliprolol, l'esmolol, le métoprolol, le nébivolol. La cardiosélectivité est relative et diminue avec des doses plus élevées.
- Activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI): l'acébutolol, le cartéolol (usage ophtalmologique uniquement), le céliprolol.
- Hydrophilie/lipophilie: l'aténolol, le cartéolol, le céliprolol, l'esmolol et le sotalol sont hydrophiles; l'acébutolol, le bétaxolol, le bisoprolol, le carvédilol, le labétalol, le métoprolol, le nébivolol, le propranolol et le timolol sont lipophiles.
- Effet vasodilatateur: le carvédilol, le céliprolol, le labétalol et le nébivolol.
- Égale propriété alpha-bloquantes: labétalol et carvédilol.
- Courte durée d'action: l'esmolol (administré en perfusion intraveineuse).
- Le sotalol est un β -bloquant mais il est discuté dans le chapitre sur les antiarythmiques (voir 1.8.).

Positionnement

- *Hypertension* (voir 1.1.): les β -bloquants diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension. Les β -bloquants seraient moins efficaces en prévention des accidents cardio-vasculaires (surtout AVC) que les diurétiques, les antagonistes du calcium, les IECA ou les sartans, bien que cela reste controversé. La majorité des études ayant été réalisées avec l'aténolol, il n'est pas clair si ces observations valent également pour les autres β -bloquants.
- *Angine de poitrine* (voir 1.2.): les β -bloquants constituent souvent le traitement de base, surtout après un infarctus du myocarde. L'effet obtenu avec les différents β -bloquants est vraisemblablement comparable.
- *Prévention secondaire après un infarctus du myocarde* (pendant minimum 12 mois) entre autres en prévention de la mort subite: constaté pour l'acébutolol, le métoprolol et le propranolol. Certaines études suggèrent qu'avec la prise en charge actuelle de l'infarctus aigu du myocarde, l'administration de β -bloquants en prévention secondaire est devenue moins importante.
- *Arythmies*: traitement d'entretien de certaines arythmies ventriculaires (entre autres tachycardie sinusale) et supraventriculaires (voir 1.8.). Certains β -bloquants existent sous une forme intraveineuse pour le traitement d'urgence de certaines tachycardies supraventriculaires; un tel traitement intraveineux ne peut s'effectuer qu'en milieu spécialisé. Le sotalol se différencie des autres β -bloquants par ses propriétés antiarythmiques de classe III; **le sotalol a cependant des propriétés pro-arythmiques** et n'est indiqué que dans certaines arythmies (voir 1.8.3.5.).
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement de la fréquence cardiaque, pour le *rate control*, c.-à-d. diminution de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (voir 1.8.).
- *Insuffisance cardiaque chronique stable* (voir 1.3.): bénéfice prouvé en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires pour le bisoprolol, le carvédilol, le métoprolol succinate et le nébivolol.
- *Hyperthyroïdie*: traitement symptomatique des symptômes cardiaques jusqu'à l'obtention de l'euthyroïdie (surtout le propranolol).
- *Traitement prophylactique de la migraine* (voir 10.9.2.): les bêta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque (surtout le métoprolol et le propranolol) ont, sur la base des preuves disponibles, le meilleur rapport bénéfice/risque.
- *Tremblement essentiel*: propranolol.
- *Trac*: propranolol.
- *Glaucome*: traitement local (voir 16.5.2.).

Indications (synthèse du RCP)

Comme les β -bloquants forment un groupe hétérogène, aucun β -bloquant ne possède toutes les indications énumérées ci-dessous (voir rubrique «Positionnement» et aussi les cadres posologiques et les RCP pour les indications spécifiques des différents β -bloquants).

- Hypertension.
- Angine de poitrine.
- Prévention secondaire après un infarctus du myocarde.
- Arythmies, ralentissement de la fréquence cardiaque.
- Insuffisance cardiaque chronique stable à fraction d'éjection réduite.
- Hyperthyroïdie.
- Tremblement idiopathique, trac.
- Migraine: traitement prophylactique, voir 10.9.
- Varices œsophagiennes: prévention des hémorragies.
- Propranolol sous forme de sirop: hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique [voir Folia de septembre 2016].

Contre-indications

- Maladie du nœud sinusal.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Asthme (surtout les β -bloquants non cardiosélectifs); la BPCO est une contre-indication relative pour les β -bloquants non cardiosélectifs (voir rubrique «Précautions particulières»).
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Association au vérapamil par voie intraveineuse (voir rubrique «Interactions»).
- Carvédilol, nébivolol : insuffisance hépatique (RCP).
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, le métoprolol et le nébivolol sont considérés comme «à éviter», et le carvédilol comme «sûr», en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Fatigue et diminution de la capacité à l'effort.
- Bradycardie sinusale (moins marquée avec les β -bloquants possédant une activité sympathicomimétique intrinsèque), bloc auriculo-ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque.
- Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme; risque moindre lors de l'utilisation de β -bloquants cardiosélectifs [voir Folia de février 2012].
- Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud), probablement moins avec les β -bloquants à effet vasodilatateur.
- Troubles de l'érection.
- Effets centraux (entre autres troubles du sommeil, cauchemars, dépression), surtout avec les β -bloquants à caractère lipophile.
- Aggravation d'une réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline dans la prise en charge de celle-ci.
- Exacerbation du psoriasis.
- Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.
- Augmentation de la résistance à l'insuline, avec élévation de la glycémie et hypertriglycéridémie. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme étant donné que, malgré ces effets, les β -bloquants finissent par induire une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.1. et Folia de février 2012.
- Plusieurs sources considèrent les β -bloquants comme premier choix en cas d'hypertension pendant la grossesse (le labétalol étant le mieux documenté). L'aténolol en utilisation prolongée peut entraîner un retard de croissance du fœtus. Le labétalol, le métoprolol et le propranolol ont également été associés à un retard de croissance, mais le lien est moins clair avec ces bêta-bloquants. Quant aux autres bêta-bloquants, l'expérience acquise en période de grossesse est presque inexistante.
- **Leur utilisation peu de temps avant l'accouchement peut provoquer une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.** Aux alentours de l'accouchement, il est conseillé de suivre par monitoring le rythme cardiaque de l'enfant.
- Allaitement: l'usage du labétalol, du métoprolol et du propranolol est sûr. L'acébutolol, l'aténolol et le sotolol atteignent des concentrations élevées dans le lait maternel et ne sont pas recommandés pendant l'allaitement.

Interactions

– Voir 1.1.

- Risque accru d'effets indésirables des β -bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil, dans une moindre mesure au diltiazem, et aux antiarythmiques. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β -bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque, de bloc AV complet et de choc. Ceci s'applique également à l'administration intraveineuse de β -bloquants en cas d'utilisation chronique de vérapamil.**
- Risque accru de bradycardie en cas d'association à l'ivabradine.
- Risque accru de spasmes vasculaires en cas d'association à des dérivés de l'ergot.
- Aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués (moins avec les β -bloquants cardiosélectifs).
- Diminution de l'effet des β_2 -mimétiques dans l'asthme et la BPCO: certainement par les β -bloquants non sélectifs (voir aussi rubrique «Précautions particulières»).
- Diminution de la réponse à l'adrénaline dans le traitement d'une réaction anaphylactique.
- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments tels la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque.
- Le carvedilol est un substrat du CYP2C9 et du CYP2D6 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Le métoprolol, le nébivolol, le propranolol et le timolol sont des substrats du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le labétalol est un substrat de CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- A l'arrêt d'un traitement par β -bloquants, il est conseillé de diminuer progressivement la dose, surtout chez les patients coronariens.
- Lorsque les β -bloquants sont instaurés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, il existe un risque d'aggravation initiale de l'insuffisance cardiaque.
- Les β -bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés chez des patients atteints de BPCO et éventuellement chez des patients atteints d'asthme léger à modérément sévère s'il existe une indication évidente; il convient toutefois d'être attentif à l'apparition d'un bronchospasme lors de la prise de la première dose [voir Folia de février 2012].
- La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. Il n'est pas encore clair si cet effet s'applique à toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [voir Folia d'avril 2020].

Posologie

- Les doses mentionnées ci-dessous sont les doses d'entretien couramment utilisées. On commence généralement par une dose plus faible qui, en fonction de la réponse et des éventuels effets indésirables, est progressivement augmentée. Chez les personnes âgées et les patients à risque, il convient d'être plus prudent lors de l'établissement de la dose de départ ou de son augmentation.
- Pour certains β -bloquants, la dose journalière peut être administrée en une seule prise, surtout dans l'hypertension; dans ce cas, la pression artérielle doit être mesurée juste avant la prise suivante. Lorsque l'effet n'est pas maintenu pendant 24 heures, il faut passer à deux prises par jour ou opter pour un autre β -bloquant.
- Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, on doit débiter par de très faibles doses et on essaie d'atteindre progressivement les doses usuelles pour autant que celles-ci soient supportées.

Acébutolol

Posol.
hypertension, angor et arythmie
400 à 800 mg p.j. en 1 à plusieurs
prises

SECTRAL (Sanofi Belgium) Ⓢ

acébutolol (chlorhydrate)
compr. pellic. GE
56 x 200 mg R/b Ⓢ 9,43 €
compr. pellic. (séc.)
70 x 400 mg R/b Ⓢ 15,39 €

Aténolol

Posol.
hypertension, angor et arythmie
50 à 100 mg p.j. en 1 à 2 prises

ATENOLOL EG (EG) Ⓢ

aténolol
compr.
56 x 25 mg R/b Ⓢ 7,58 €
98 x 25 mg R/b Ⓢ 8,90 €
compr. (séc.)
56 x 50 mg R/b Ⓢ 9,94 €
98 x 50 mg R/b Ⓢ 12,79 €
56 x 100 mg R/b Ⓢ 12,94 €
98 x 100 mg R/b Ⓢ 19,33 €

ATENOLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ

aténolol
compr. pellic.
56 x 50 mg R/b Ⓢ 9,37 €
compr. pellic. (séc.)
56 x 100 mg R/b Ⓢ 11,99 €

ATENOLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

aténolol
compr. (séc.)
56 x 50 mg R/b Ⓢ 9,95 €
100 x 100 mg R/b Ⓢ 19,30 €

ATENOLOL TEVA (Teva) Ⓢ

aténolol
compr. (séc.)
60 x 25 mg R/b Ⓢ 7,62 €
60 x 50 mg R/b Ⓢ 10,31 €
90 x 50 mg R/b Ⓢ 11,78 €
60 x 100 mg R/b Ⓢ 13,54 €
90 x 100 mg R/b Ⓢ 19,96 €

TENORMIN (AstraZeneca) Ⓢ

aténolol
compr. Minor
56 x 25 mg R/b Ⓢ 7,45 €
compr. (séc.) Mitis
56 x 50 mg R/b Ⓢ 9,92 €
compr. (séc.)
56 x 100 mg R/b Ⓢ 12,82 €

Bisoprolol

Posol.
hypertension, angor et arythmie
5 à 10 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
1,25 mg p.j. en 1 prise pendant
1 semaine, ensuite augmenter lente-
ment jusqu'à la dose maximale tolérée
(max. 10 mg p.j. en 1 prise)

BISOPROLOL APOTEX (Apotex) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
compr.
28 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,01 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 9,88 €
compr. enr. (séc.)
28 x 5 mg R/b Ⓢ 7,35 €
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,32 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 14,24 €

BISOPROLOL EG (EG) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
compr. (séc.)
30 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,15 €
60 x 2,5 mg R/b Ⓢ 7,29 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 10,03 €
30 x 5 mg R/b Ⓢ 7,55 €
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,43 €
30 x 10 mg R/b Ⓢ 9,69 €
60 x 10 mg R/b Ⓢ 10,99 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 15,60 €

BISOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
compr. pellic. (séc.)
30 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,15 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 10,06 €
28 x 5 mg R/b Ⓢ 7,14 €
56 x 5 mg R/b Ⓢ 7,50 €
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,43 €
28 x 10 mg R/b Ⓢ 9,02 €
56 x 10 mg R/b Ⓢ 10,57 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 15,60 €

BISOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
compr. pellic. (séc.)
30 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,10 €
60 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,76 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 9,88 €
compr. pellic. (séc. en 4)
28 x 5 mg R/b Ⓢ 7,09 €
56 x 5 mg R/b Ⓢ 7,48 €
98 x 5 mg R/b Ⓢ 10,21 €
28 x 10 mg R/b Ⓢ 8,90 €
56 x 10 mg R/b Ⓢ 9,73 €
98 x 10 mg R/b Ⓢ 15,39 €

BISOPROLOL TEVA (Teva) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
compr. (séc.)
30 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,15 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 10,07 €
compr. pellic.
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,43 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 14,27 €

ISOTEN (Meda Pharma) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
compr. pellic. (séc.) Minor
28 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,07 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 9,90 €
compr. pellic. (séc.)
56 x 5 mg R/b Ⓢ 7,77 €
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,43 €
56 x 10 mg R/b Ⓢ 10,57 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 15,60 €

Carvédilol

Posol.
hypertension et angor
25 à 50 mg p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque
6,25 mg p.j. en 2 prises pendant
2 semaines, ensuite augmenter lente-
ment jusqu'à la dose maximale tolérée
(max. 50 mg p.j. en 2 prises)

CARVEDILOL EG (EG) Ⓣ Ⓠ

carvédilol			
compr. (séc.)			
56 x 6,25 mg	R/b ⊖		7,77 €
98 x 6,25 mg	R/b ⊖		10,31 €
56 x 25 mg	R/b ⊖		14,46 €
98 x 25 mg	R/b ⊖		23,02 €

CARVEDILOL SANDOZ (Sandoz) Ⓣ Ⓠ

carvédilol			
compr. (séc.)			
60 x 6,25 mg	R/b ⊖		7,83 €
100 x 6,25 mg	R/b ⊖		10,43 €
60 x 25 mg	R/b ⊖		15,15 €
100 x 25 mg	R/b ⊖		23,34 €
60 x 50 mg	R/b ⊖		28,17 €

CARVEDILOL TEVA (Teva) Ⓣ Ⓠ

carvédilol			
compr. (séc.)			
100 x 6,25 mg	R/b ⊖		10,43 €
100 x 25 mg	R/b ⊖		25,96 €

KREDEX (Eurocept) Ⓣ Ⓠ

carvédilol			
compr. (séc.)			
56 x 6,25 mg	R/b ⊖		7,77 €
56 x 25 mg	R/b ⊖		16,56 €

Céliprolol

Posol.
hypertension et angor
200 mg (augmenter éventuellement à
400 mg) p.j. en 1 prise

SELECTOL (Pfizer) Ⓣ Ⓠ

céliprolol, chlorhydrate			
compr. pellic.			
56 x 200 mg	R/b ⊖		11,72 €
28 x 400 mg	R/b ⊖		11,72 €

Esmolol**BREVIBLOC (Baxter) Ⓣ Ⓠ**

esmolol, chlorhydrate			
sol. inj./perf. i.v. [amp.]			
5 x 100 mg/10 ml	U.H.		[44 €]

ESMOCARD (Cardiome) Ⓣ Ⓠ

esmolol, chlorhydrate			
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 2,5 g	U.H.		[102 €]

Labétalol

Posol. per os:
hypertension
200 à 400 mg p.j. en 2 prises

TRANDATE (Aspen) Ⓣ

labétalol, chlorhydrate			
compr. pellic.			
75 x 100 mg	R/b ⊖		12,65 €
75 x 200 mg	R/b ⊖		17,46 €
sol. inj./perf. i.v. [flac.]			
5 x 20 ml 5 mg/1 ml	U.H.		[13 €]

Métoprolol

Posol. per os:
(exprimée en métoprolol tartrate)
hypertension, angor et arythmie
100 à 200 mg p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque (succinate)
12,5 à 25 mg p.j. en 1 prise, ensuite
augmenter lentement jusqu'à la dose
maximale tolérée (max. 200 mg p.j.
en 1 prise)
prév. sec. infarctus du myocarde
200 mg p.j. en 1 à 2 prises
prophylaxie migraine
100 à 200 mg p.j. en 2 prises (ou en
1 prise pour lib. prolongée)
hyperthyroïdie (traitement symptoma-
tique)
150 à 200 mg p.j. en 3 à 4 prises (ou
100 à 200 mg p.j. en 1 prise pour lib.
prolongée)

LOPRESOR (Daiichi Sankyo) Ⓣ

métoprolol, tartrate			
compr. (séc.)			
100 x 100 mg	R/b ⊖		12,74 €
compr. lib. prol. (séc.) Slow			
56 x 200 mg	R/b ⊖		13,75 €

METOPROLOL EG (EG) Ⓣ

métoprolol, succinate			
compr. lib. prol. (séc.)			
100 x 95 mg	R/b ⊖		13,50 €
(éq. tartrate 100 mg)			
100 x 190 mg	R/b ⊖		18,26 €
(éq. tartrate 200 mg)			

METOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓣ

métoprolol, succinate			
compr. lib. prol. (séc.) Retard			
100 x 95 mg	R/b ⊖		13,50 €
(éq. tartrate 100 mg)			
60 x 190 mg	R/b ⊖		11,85 €
100 x 190 mg	R/b ⊖		18,26 €
(éq. tartrate 200 mg)			

METOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓣ

métoprolol, succinate			
compr. lib. prol. (séc.)			
28 x 95 mg	R/b ⊖		7,97 €
60 x 95 mg	R/b ⊖		10,38 €
100 x 95 mg	R/b ⊖		12,74 €
(éq. tartrate 100 mg)			
100 x 190 mg	R/b ⊖		18,24 €
(éq. tartrate 200 mg)			

METOPROLOL TEVA (Teva) [Ⓢ]			
métoprolol, tartrate compr. (séc.) 100 x 100 mg	R/b ⊕	12,74 €	
métoprolol, succinate compr. lib. prol. (séc.) Retard 100 x 95 mg	R/b ⊕	12,65 €	
(éq. tartrate 100 mg) 100 x 190 mg	R/b ⊕	17,81 €	
(éq. tartrate 200 mg)			
SELOKEN (Recordati) [Ⓢ]			
métoprolol, tartrate compr. (séc.) 100 x 100 mg	R/b ⊕	12,23 €	
sol. inj. i.v. [amp.] 5 x 5 mg/5 ml	R/	14,57 €	
SELOZOK (Recordati) [Ⓢ]			
métoprolol, succinate compr. lib. prol. (séc.) 25 28 x 23,75 mg	R/b ⊕	7,07 €	
(éq. tartrate 25 mg) compr. lib. prol. (séc.) 100 28 x 95 mg	R/b ⊕	7,97 €	
(éq. tartrate 100 mg) compr. lib. prol. (séc.) 200 28 x 190 mg	R/b ⊕	9,97 €	
(éq. tartrate 200 mg)			

Nébivolol

Posol.
hypertension
5 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
1,25 mg p.j. en 1 prise, ensuite aug-
menter lentement jusqu'à la dose
maximale tolérée (max. 10 mg p.j. en
1 à 2 prises)

HYPOLOC (Menarini) [Ⓢ] [Ⓢ]			
nébivolol (chlorhydrate) compr. (séc.) 28 x 5 mg	R/	18,92 €	
NEBIVOLOL EG (EG) [Ⓢ] [Ⓢ]			
nébivolol (chlorhydrate) compr. (séc. en 4) 28 x 5 mg	R/b ⊕	10,61 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	13,54 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	17,81 €	
NEBIVOLOL KRKA (KRKA) [Ⓢ] [Ⓢ]			
nébivolol (chlorhydrate) compr. (séc.) 100 x 5 mg	R/b ⊕	17,79 €	
NEBIVOLOL MYLAN (Mylan) [Ⓢ] [Ⓢ]			
nébivolol (chlorhydrate) compr. (séc. en 4) 100 x 5 mg	R/b ⊕	18,18 €	
NEBIVOLOL SANDOZ (Sandoz) [Ⓢ] [Ⓢ]			
nébivolol (chlorhydrate) compr. (séc. en 4) 28 x 5 mg	R/b ⊕	10,59 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	13,00 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	17,79 €	

NEBIVOLOL TEVA (Teva) [Ⓢ] [Ⓢ]			
nébivolol (chlorhydrate) compr. (séc. en 4) 28 x 5 mg	R/b ⊕	10,68 €	
100 x 5 mg	R/b ⊕	18,12 €	
NOBITEN (Menarini) [Ⓢ] [Ⓢ]			
nébivolol (chlorhydrate) compr. (séc. en 4) 28 x 5 mg	R/b ⊕	10,93 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	15,17 €	
100 x 5 mg	R/b ⊕	19,48 €	
NOBITEN (PI-Pharma) [Ⓢ] [Ⓢ]			
nébivolol (chlorhydrate) compr. (séc. en 4) 28 x 5 mg	R/b ⊕	10,93 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	15,17 €	
100 x 5 mg	R/b ⊕	18,19 €	
(importation parallèle)			

Propranolol

Posol.
hypertension, angor
80 à 240 mg p.j. en 2 à 4 prises (ou
en 1 prise pour lib. prolongée)
arythmie, hyperthyroïdie (traitement
symptomatique)
30 à 160 mg p.j. en 3 à 4 prises
prév. sec. infarctus du myocarde
160 à 240 mg p.j. en 3 à 4 prises (ou
en 1 prise pour lib. prolongée)
prophylaxie migraine, tremblement
essentiel
80 à 160 mg p.j. en 2 à 4 prises (ou
en 1 prise pour lib. prolongée)
trac
10 à 40 mg p.j. en 1 prise
prévention des hémorragies des varices
œsophagiennes
40 à 320 mg p.j. en 2 prises

HEMANGIOL (Pierre Fabre Medicament) [Ⓢ] [Ⓢ]			
propranolol (chlorhydrate) sirop sol. 120 ml 3,75 mg/1 ml	R/b! ⊕	190,47 €	
INDERAL (AstraZeneca) [Ⓢ]			
propranolol, chlorhydrate compr. pellic. (séc.) 50 x 10 mg	R/b ⊕	5,72 €	
100 x 40 mg	R/b ⊕	7,66 €	
PROPRANOLOL EG (EG) [Ⓢ]			
propranolol, chlorhydrate compr. (séc.) 100 x 40 mg	R/b ⊕	7,93 €	
gél. lib. prol. Retard 56 x 160 mg	R/b ⊕	11,84 €	
60 x 160 mg	R/b ⊕	12,36 €	

1.6. Antagonistes du calcium

Les antagonistes du calcium freinent l'entrée du calcium dans les cellules, surtout au niveau du système cardio-vasculaire, mais les différentes classes exercent des effets assez variables.

Les *dihydropyridines* ont surtout un effet vasodilatateur et moins d'effet direct sur le cœur.

Le *vérapamil* ralentit la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire. Il diminue aussi la contractilité du cœur et des cellules musculaires lisses.

Le *diltiazem* entraîne une vasodilatation périphérique et un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Positionnement

- *Hypertension* (voir 1.1.): les antagonistes du calcium diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension. Ils ont surtout une place dans l'hypertension systolique chez les patients âgés et chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable.
- *Angor stable et vasospastique*: traitement d'entretien (voir 1.2.).
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement du rythme cardiaque pour le *rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (voir 1.8.), pour le vérapamil et le diltiazem (ne figure pas dans le RCP du diltiazem); les dihydropyridines n'ont pas cet effet.
- *Tachycardie supraventriculaire*: vérapamil par voie intraveineuse (plus commercialisé en Belgique), voir 1.8.
- *Syndrome de Raynaud*: surtout documenté pour la nifédipine (indication non mentionnée dans les RCP).
- *Tocolyse*: nifédipine (indication non mentionnée dans les RCP) [voir *Folia d'octobre 2008*].
- *Algie vasculaire de la face (AVF)*: vérapamil (indication qui ne figure pas dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Angor stable et angor vasospastique.
- Nimodipine: seulement en prévention des lésions ischémiques en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë.
- Vérapamil: également ralentissement du rythme cardiaque.

Contre-indications

- Dihydropyridines: angor instable, infarctus du myocarde récent.
- Vérapamil et diltiazem: bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, utilisation simultanée d'ivabradine.
- Insuffisance cardiaque: surtout le vérapamil et le diltiazem.
- **Le vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiqué chez les patients sous β -bloquants, dans la tachycardie réciproque du syndrome de Wolff-Parkinson-White et en cas de tachycardie ventriculaire, vu le risque d'insuffisance cardiaque et de choc.**
- Lercanidipine: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijliggercirrose.nl> la félodipine, l'isradipine, la lercanidipine, la nicardipine et le vérapamil sont considérés comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique

Effets indésirables

- Hypotension.
- Hyperplasie gingivale.
- Dihydropyridines: aussi vasodilatation périphérique avec céphalées, œdème malléolaire, bouffées de chaleur, hypotension et tachycardie réflexe.
- Diltiazem et surtout vérapamil: aussi diminution de la contractilité cardiaque et baisse excessive de la fréquence cardiaque.
- Diltiazem et vérapamil: aussi constipation.

Grossesse et allaitement

– Voir 1.1. et Folia de février 2012.

Interactions

– Voir 1.1.

– Risque accru d'effets indésirables des β -bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil, et dans une moindre mesure au diltiazem. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β -bloquants en raison du risque de dépression cardiaque et de choc. Ceci s'applique à l'inverse également à l'administration intraveineuse de β -bloquants en cas d'utilisation chronique de vérapamil.**

– Le vérapamil ralentit le métabolisme de l'alcool.

– Bon nombre de dihydropyridines (amlodipine, félopidine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine), le vérapamil et le diltiazem sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Certains antagonistes du calcium (p.ex. la félopidine et le vérapamil) présentent après administration orale une extraction importante lors du premier passage hépatique. Leur biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4.

– Le vérapamil et le diltiazem sont de plus des inhibiteurs du CYP3A4 et des substrats et des inhibiteurs de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des évènements cardio-vasculaires. Il n'est pas encore clair si cet effet s'applique à toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [voir Folia d'avril 2020].

Posologie

– Les doses mentionnées sont celles qui sont couramment utilisées.

1.6.1. DIHYDROPYRIDINES**Amlodipine**

Posol.
hypertension et angor
5 à 10 mg p.j. en 1 prise

AMLODIPINE KRKA (KRKA)

amlodipine (maléate)			
compr. (séc.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	9,70 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	10,40 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,29 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	9,66 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	24,09 €

AMLODIPINE MYLAN (Mylan)

amlodipine (bésilate)			
compr. (séc.) Besilate			
30 x 5 mg	R/b	⊖	10,43 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	12,55 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	24,34 €

AMLODIPINE TEVA (Teva)

amlodipine (bésilate)			
compr. (séc.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,05 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	10,50 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	11,88 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	9,69 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	23,17 €

AMLODIPINE APOTEX (Apotex)

amlodipine (bésilate)			
compr.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	9,70 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	10,40 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	11,82 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	9,66 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	22,94 €

AMLODIPINE EG (EG)

amlodipine (bésilate)			
compr. Besilate			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,05 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,07 €
compr. (séc.) Besilate			
30 x 10 mg	R/b	⊖	9,96 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	23,25 €

AMLODIPINE EG (Pi-Pharma)

amlodipine (bésilate)			
compr. Besilate			
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,09 €
compr. (séc.) Besilate			
100 x 10 mg	R/b	⊖	23,34 €
(importation parallèle)			

AMLODIPIN SANDOZ (Sandoz)

amlodipine (bésilate)			
compr. (séc.) Besilaat			
30 x 5 mg	R/b	⊖	10,07 €
60 x 5 mg	R/b	⊖	10,84 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	12,06 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	9,97 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	23,35 €

AMLODIPIN SANDOZ (Impexco)

amlodipine (bésilate) compr. (séc.) Besilaat	R/b ⊕	12,06 €
100 x 5 mg	R/b ⊕	23,35 €
100 x 10 mg (importation parallèle)		

AMLOGAL (SMB)

amlodipine (maléate) compr. enr. (séc.) Divule	R/b ⊕	9,70 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	22,49 €
98 x 10 mg		

AMLOR (Upjohn)

amlodipine (bésilate) gél.		
28 x 5 mg	R/b ⊕	10,05 €
56 x 5 mg	R/b ⊕	10,57 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	12,29 €
30 x 10 mg	R/b ⊕	10,06 €
100 x 10 mg	R/b ⊕	24,09 €

Clévidipine**CLEVIPREX (Chiesi)**

clévidipine émuls. perf. i.v. [flac.]	U.H.	[1.696 €]
10 x 25 mg/50 ml		

Félodipine

Posol.
hypertension et angor
5 à 10 mg p.j. en 1 prise

FELODIPINE EG (EG)

félodipine compr. lib. prol. Retard	R/b ⊕	16,26 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	16,50 €
100 x 5 mg	R/b ⊕	23,11 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	23,44 €
100 x 10 mg		

FELODIPINE SANDOZ (Sandoz)

félodipine compr. lib. prol.	R/b ⊕	7,81 €
30 x 5 mg	R/b ⊕	16,46 €
100 x 5 mg	R/b ⊕	10,99 €
30 x 10 mg	R/b ⊕	23,43 €
100 x 10 mg		

PLENDIL (AstraZeneca)

félodipine compr. lib. prol. Retard	R/b ⊕	11,21 €
28 x 10 mg		

Isradipine

Posol.
hypertension
5 mg p.j. en 1 prise

LOMIR (Daiichi Sankyo) 048

isradipine gél. lib. prol. Retard	R/b ○	19,31 €
30 x 5 mg		

Lercanidipine

Posol.
hypertension
10 à 20 mg p.j. en 1 prise

LERCANIDIPINE EG (EG)

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)	R/b ⊕	10,23 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	16,47 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	14,58 €
28 x 20 mg	R/b ⊕	20,51 €
98 x 20 mg		

LERCANIDIPIN SANDOZ (Sandoz)

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)	R/b ⊕	10,23 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	15,12 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	17,92 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	20,42 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	22,32 €
98 x 20 mg		

ZANIDIP (Recordati)

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)	R/b ⊕	10,40 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	15,56 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	18,31 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	14,99 €
28 x 20 mg	R/b ⊕	21,20 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	25,67 €
98 x 20 mg		

ZANIDIP (PI-Pharma)

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)	R/b ⊕	15,56 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	18,31 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	21,20 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	25,67 €
98 x 20 mg		
(importation parallèle)		

Nicardipine**NICARDIPINE AGUETTANT (Aguettant) ▽ 049**

nicardipine, chlorhydrate sol. perf. i.v. [amp.]	U.H.	[46 €]
10 x 10 mg/10 ml		

RYDENE (Astellas) 049

nicardipine, chlorhydrate sol. perf. i.v. [amp.]	U.H.	[23 €]
10 x 5 mg/5 ml		

Nifédipine

Posol.
hypertension et angor
30 à 60 mg p.j. en 1 prise

NIFEDIPINE EG (EG)

nifédipine compr. lib. prol. Retard	R/b ⊕	22,55 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	37,38 €
98 x 60 mg		

Nimodipine**NIMOTOP (Bayer) 048**

nimodipine compr.	R/b! ○	20,02 €
50 x 30 mg		
sol. perf./instill. i.v./i.cistern. [flac.]		
1 x 50 ml 0,2 mg/1 ml U.H.		[9 €]
(prévention en cas d'hémorragies subarachnoïdiennes)		

1.6.2. VÉRAPAMIL

Posol.
 angor
 320 à 360 mg p.j. en 3 à 4 prises (ou en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)
 arythmie
 120 à 480 mg p.j. en 3 à 4 prises (ou en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)
 hypertension
 240 à 480 mg p.j. en 2 à 3 prises (ou en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)

ISOPTINE (Mylan EPD)

vérapamil, chlorhydrate
 compr. pellic.
 50 x 40 mg R/b O 7,08 €
 50 x 80 mg R/b O 8,38 €
 50 x 120 mg R/b O 10,20 €

LODIXAL (Mylan EPD)

vérapamil, chlorhydrate
 compr. lib. prol. (séc.) R/b O 11,68 €
 30 x 240 mg

1.6.3. DILTIAZEM

Posol.
 angor
 180 à 360 mg p.j. en 3 prises ou 200 à 300 mg (lib. prolongée) p.j. en 1 prise
 hypertension
 200 à 300 mg (lib. prolongée) p.j. en 1 prise

DILTIAZEM EG (EG) Gfð

diltiazem, chlorhydrate
 géf. lib. prol. Retard
 30 x 200 mg R/b ⊖ 11,42 €
 100 x 200 mg R/b ⊖ 22,61 €
 100 x 300 mg R/b ⊖ 26,30 €

DILTIAZEM SANDOZ (Sandoz) Gfð

diltiazem, chlorhydrate
 géf. lib. prol.
 98 x 200 mg R/b ⊖ 22,21 €
 28 x 300 mg R/b ⊖ 12,39 €
 98 x 300 mg R/b ⊖ 25,85 €

PROGOR (SMB) Gfð

diltiazem, chlorhydrate
 géf. lib. prol.
 28 x 120 mg R/b ⊖ 8,53 €
 28 x 180 mg R/b ⊖ 10,13 €
 56 x 180 mg R/b ⊖ 11,85 €
 28 x 240 mg R/b ⊖ 11,29 €
 56 x 240 mg R/b ⊖ 15,26 €
 28 x 300 mg R/b ⊖ 11,90 €
 56 x 300 mg R/b ⊖ 16,55 €
 28 x 360 mg R/b ⊖ 12,80 €

TILDIEM (Sanofi Belgium) Gfð

diltiazem, chlorhydrate
 compr.
 100 x 60 mg R/b ⊖ 9,05 €
 géf. lib. prol. Retard
 28 x 200 mg R/b ⊖ 10,95 €
 28 x 300 mg R/b ⊖ 12,41 €

1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine

Les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et les sartans (antagonistes de l'angiotensine II) inhibent à différents niveaux le système rénine-angiotensine (SRA), ce qui entraîne une vasodilatation artérielle, artériolaire et veineuse et une baisse de la pression artérielle. Pour certains effets, la diminution de l'hyperplasie des cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques serait aussi importante.

1.7.1. IECA

Les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) inhibent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II active.

Positionnement

– *Hypertension (voir 1.1.)*: les IECA diminuent la morbidité et la mortalité liées à l'hypertension; ils sont surtout indiqués dans l'hypertension associée à d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, l'infarctus aigu du myocarde et les néphropathies avec micro- ou macroalbuminurie (diabétique ou non diabétique).

– *Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (voir 1.3.)*: les IECA ont un effet favorable sur la morbidité et la mortalité. Ils sont prescrits dans cette indication en association à des diurétiques, des β -bloquants et parfois aussi un antagoniste de l'aldostérone.

– *Infarctus aigu du myocarde*: sauf contre-indication, un traitement par un IECA sera instauré à partir de 24 heures après l'infarctus chez les patients hémodynamiquement stables, dans le but de prévenir le remodelage du ventricule gauche; après 6 semaines à 3 mois, le patient devra être à nouveau évalué, et en présence de signes de dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque, le traitement par IECA doit être poursuivi.

– *Néphropathie*: ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale, surtout en présence d'une protéinurie chez les diabétiques; pour certains IECA, également dans la néphropathie non diabétique.

– Avec certains IECA, un léger effet cardioprotecteur additionnel est possible chez les patients avec un risque cardiovasculaire élevé déjà traités par un antiagrégant, un β -bloquant et/ou un hypolipidémiant.

– L'association d'un IECA et d'un sartan est à déconseiller [voir *Folia de septembre 2013*].

Indications (synthèse du RCP)

Il existe des études cliniques à l'appui des indications et des posologies mentionnées dans les RCP des différentes molécules, mais il n'est pas clair dans quelle mesure les IECA présentent entre eux des différences cliniquement significatives.

- Hypertension.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Néphropathie (diabétique).
- Post-infarctus du myocarde.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.
- Antécédents d'angioœdème sous IECA, angioœdème héréditaire ou idiopathique.
- Utilisation concomitante du complexe sacubitril/valsartan.
- Fosinopril: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Zofénopril: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web <http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, les IECA sont considérés comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Toux (parfois après plusieurs années de traitement).
- Hypotension après administration de la première dose d'un IECA ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), et ce surtout dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation.

- Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
- Eruption cutanée, troubles du goût: surtout avec le captopril.
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée).
- Angioœdème (ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angioœdème non lié à la prise d'IECA).

Grossesse et allaitement

- Voir 1.1. et Folia de février 2012.
- **Les IECA sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).**

Interactions

- Voir 1.1.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments potassiques (également des sels diététiques), diurétiques d'épargne potassique, sartans, triméthoprim (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en présence d'une insuffisance rénale (voir Intro.6.2.7.).
- Détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un IECA + AINS + diurétique.
- Suspicion d'un risque accru d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'angioœdème en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioœdème: complexe sacubitril/valsartan, racécadotril, évérolimus, sirolimus et temsirolimus, estramustine et vildagliptine (et peut-être aussi les autres gliptines).

Précautions particulières

- Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.
- Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées (voir rubrique «Effets indésirables»), il est recommandé de débuter le traite-

ment par une très faible dose (p.ex. 1/4 de la dose habituelle) de l'IECA et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.

- En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: débiter prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevée chez ces patients.
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, et environ deux semaines plus tard.
- La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. Il n'est pas encore clair si cet effet s'applique à toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [voir Folia d'avril 2020].


Posologie

- La posologie mentionnée indique quelle est la dose de départ en général, et jusqu'où elle peut ensuite être augmentée, pour autant qu'elle soit tolérée.
- Dans l'hypertension réno-vasculaire et lorsque le patient est déjà sous diurétiques ou régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.



Captopril

Posol.	
hypertension	25 mg, éventuellement jusqu'à 100 mg p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque	12,5 à 37,5 mg, ensuite augmenter lentement jusqu'à la dose maximale tolérée (max. 150 mg p.j. en 2 à 3 prises)
infarctus du myocarde (en prévention du remodelage)	6,25 mg, éventuellement jusqu'à 150 mg p.j. en 3 prises
néphropathie diabétique	50 à 75 mg p.j. en plusieurs prises

CAPTOPRIL EG (EG)

captopril			
compr. (séc.)		R/b 	9,42 €
60 x 50 mg		R/b 	12,59 €
60 x 100 mg			

CAPTOPRIL MYLAN (Mylan)

captopril			
compr. (séc.)		R/b 	14,65 €
100 x 25 mg		R/b 	20,39 €
100 x 50 mg			

Cilazapril

Posol.
hypertension
1,25 mg, éventuellement jusqu'à 5 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
0,5 mg, éventuellement jusqu'à 5 mg
p.j. en 1 prise

INHIBACE (Eurocept) 

cilazapril
compr. pellic. (séc.)
28 x 5 mg R/b \ominus 17,30 €

Lisinopril

Posol.
hypertension
10 mg, éventuellement jusqu'à 40 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
2,5 mg, ensuite augmenter lentement
jusqu'à la dose maximale tolérée (max.
20 mg p.j. en 1 prise)
infarctus du myocarde (en prévention du
remodelage)
5 mg, éventuellement jusqu'à 10 mg
p.j. en 1 prise
néphropathie chez les patients hyper-
tendus diabétiques de type 2
10 mg, éventuellement jusqu'à 20 mg
p.j. en 1 prise

Énalapril


Posol.
hypertension
5 mg, éventuellement jusqu'à 20 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
2,5 mg, ensuite augmenter lentement
jusqu'à la dose maximale tolérée (max.
20 mg p.j. en 1 à 2 prises)

LISINOPRIL EG (EG) 

lisinopril
compr. (séc.)
28 x 5 mg R/b \ominus 5,75 €
56 x 5 mg R/b \ominus 7,73 €
compr. (séc. en 4)
28 x 20 mg R/b \ominus 10,55 €
56 x 20 mg R/b \ominus 15,47 €
98 x 20 mg R/b \ominus 21,93 €

ENALAPRIL EG (EG) 

énalapril, maléate
compr. (séc.)
28 x 5 mg R/b \ominus 6,37 €
98 x 20 mg R/b \ominus 14,71 €

LISINOPRIL EG (PI-Pharma) 


lisinopril
compr. (séc. en 4)
56 x 20 mg R/b \ominus 15,47 €
98 x 20 mg R/b \ominus 21,93 €
(importation parallèle)

ENALAPRIL SANDOZ (Sandoz) 

énalapril, maléate
compr. (séc.)
28 x 5 mg R/b \ominus 6,32 €
56 x 20 mg R/b \ominus 11,00 €
98 x 20 mg R/b \ominus 14,71 €

LISINOPRIL MYLAN (Mylan) 

lisinopril
compr. (séc.)
100 x 20 mg R/b \ominus 21,87 €

RENITEC (MSD) 

énalapril, maléate
compr. (séc.)
98 x 20 mg R/b \ominus 15,78 €

LISINOPRIL SANDOZ (Sandoz) 

lisinopril
compr. (séc.)
30 x 5 mg R/b \ominus 5,80 €
56 x 5 mg R/b \ominus 7,44 €
30 x 20 mg R/b \ominus 10,35 €
56 x 20 mg R/b \ominus 14,97 €
100 x 20 mg R/b \ominus 21,07 €

Fosinopril

Posol.
hypertension
20 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
10 mg, ensuite augmenter lentement
jusqu'à la dose maximale tolérée (max.
40 mg p.j. en 1 prise)

LISINOPRIL TEVA (Teva) 

lisinopril
compr. (séc.)
30 x 5 mg R/b \ominus 5,72 €
100 x 20 mg R/b \ominus 21,07 €

FOSINIL (PharmaSwiss) 


fosinopril, sodium
compr. (séc.)
28 x 20 mg R/b \ominus 21,57 €

ZESTRIL (AstraZeneca) 


lisinopril
compr. (séc.)
28 x 5 mg R/b \ominus 5,75 €
compr.
28 x 20 mg R/b \ominus 10,55 €
56 x 20 mg R/b \ominus 15,47 €

Pérendopril


Posol.
(exprimée en pérendopril tert-butylamine)
hypertension
4 mg, éventuellement jusqu'à 8 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
2 mg, ensuite augmenter lentement
jusqu'à la dose maximale tolérée (max.
4 mg p.j. en 1 prise)
après infarctus du myocarde ou revas-
cularisation
4 mg, éventuellement jusqu'à 8 mg
p.j. en 1 prise

COVERSYL (Servier) 

pérendopril, arginine
compr. pellic. (séc.)
30 x 5 mg R/b \ominus 11,55 €
90 x 5 mg R/b \ominus 22,45 €
(éq. tert-butylamine 4 mg)
compr. pellic.
60 x 10 mg R/b \ominus 29,50 €
90 x 10 mg R/b \ominus 37,96 €
(éq. tert-butylamine 8 mg)

COVERSYL (Impexeco) 

pérendopril, arginine
compr. pellic.
60 x 10 mg R/b \ominus 29,37 €
90 x 10 mg R/b \ominus 37,96 €
(éq. tert-butylamine 8 mg)
(importation parallèle)

COVERSYL (PI-Pharma) 

pérendopril, arginine
compr. pellic. (séc.)
30 x 5 mg R/b \ominus 11,55 €
90 x 5 mg R/b \ominus 22,38 €
(éq. tert-butylamine 4 mg)
compr. pellic.
60 x 10 mg R/b \ominus 29,37 €
90 x 10 mg R/b \ominus 37,96 €
(éq. tert-butylamine 8 mg)
(importation parallèle)

PERINDOPRIL KRKA (KRKA) 

pérendopril, tert-butylamine
compr. (séc.)
30 x 4 mg R/b \ominus 10,01 €
90 x 4 mg R/b \ominus 17,82 €
90 x 8 mg R/b \ominus 29,49 €

PERINDOPRIL SANDOZ (Sandoz) 

pérendopril, tert-butylamine
compr. (séc.)
30 x 4 mg R/b \ominus 10,13 €
60 x 4 mg R/b \ominus 14,97 €
100 x 4 mg R/b \ominus 22,83 €
compr.
60 x 8 mg R/b \ominus 27,08 €
90 x 8 mg R/b \ominus 31,83 €

PERINDOPRIL SANDOZ (Impexeco) 

pérendopril, tert-butylamine
compr. (séc.)
30 x 4 mg R/b \ominus 10,13 €
60 x 4 mg R/b \ominus 14,97 €
100 x 4 mg R/b \ominus 22,83 €
compr.
60 x 8 mg R/b \ominus 27,08 €
90 x 8 mg R/b \ominus 33,17 €
(importation parallèle)

PERINDOPRIL SERVIER (Servier) 


pérendopril, tert-butylamine
compr. (séc.) U.H. [17 €]
100 x 4 mg
compr. U.H. [36 €]
100 x 8 mg

PERINDOPRIL TEVA (Teva) 

pérendopril, tosilate
compr. pellic. R/b \ominus 8,29 €
30 x 2,5 mg
(éq. tert-butylamine 2 mg)
compr. pellic. (séc.)
30 x 5 mg R/b \ominus 10,64 €
90 x 5 mg R/b \ominus 21,06 €
(éq. tert-butylamine 4 mg)
compr. pellic.
30 x 10 mg R/b \ominus 15,90 €
90 x 10 mg R/b \ominus 36,11 €
(éq. tert-butylamine 8 mg)

Quinapril

Posol.
hypertension
10 mg, éventuellement jusqu'à 40 mg
p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque
2,5 mg, ensuite augmenter lentement
jusqu'à la dose maximale tolérée (max.
40 mg p.j. en 1 à 2 prises)

ACCUPRIL (Pfizer) 

quinapril (chlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
28 x 20 mg R/b \ominus 10,60 €
compr. pellic.
56 x 40 mg R/b \ominus 24,46 €

QUINAPRIL EG (EG) 

quinapril (chlorhydrate)
compr. pellic.
98 x 40 mg R/b \ominus 39,26 €

Ramipril

Posol.
hypertension
2,5 mg, éventuellement jusqu'à 10 mg
p.j. en 1 prise
infarctus du myocarde (en prévention du remodelage)
5 mg, éventuellement jusqu'à 10 mg
p.j. en 2 prises
prév. sec. chez des patients avec des facteurs de risque cardio-vasculaire
2,5 mg, éventuellement jusqu'à 10 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
1,25 mg, ensuite augmenter lentement
jusqu'à la dose maximale tolérée (max. 10 mg p.j. en 2 prises)
néphropathie diabétique et non diabétique
1,25 mg, éventuellement jusqu'à 5 mg
p.j. en 1 prise

TRITACE (Pi-Pharma) Gp

ramipril		
compr. (séc.)		
56 x 5 mg	R/b ⊖	13,67 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	21,07 €
(importation parallèle)		

Zofénopril

Posol.
hypertension
15 mg, éventuellement jusqu'à 60 mg
p.j. en 1 à 2 prises
après infarctus du myocarde
15 mg, éventuellement jusqu'à 60 mg
p.j. en 2 prises

ZOPRANOL (Menarini) Gp

zofénopril, calcium		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 15 mg	R/	12,71 €

RAMIPRIL EG (EG) Gp

ramipril		
compr. (séc.)		
28 x 2,5 mg	R/b ⊖	8,54 €
28 x 5 mg	R/b ⊖	11,62 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	22,83 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	37,67 €

RAMIPRIL EG (Impexeco) Gp

ramipril		
compr. (séc.)		
28 x 5 mg	R/b ⊖	11,62 €
56 x 5 mg	R/b ⊖	12,93 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	22,83 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	17,18 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	20,86 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	37,67 €
(importation parallèle)		

RAMIPRIL KRKA (KRKA) Gp

ramipril		
compr. (séc.)		
28 x 2,5 mg	R/b ⊖	8,60 €
100 x 2,5 mg	R/b ⊖	13,09 €
28 x 5 mg	R/b ⊖	11,65 €
100 x 5 mg	R/b ⊖	23,16 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	17,29 €
100 x 10 mg	R/b ⊖	38,30 €

RAMIPRIL SANDOZ (Sandoz) Gp

ramipril		
compr. (séc.)		
28 x 2,5 mg	R/b ⊖	8,60 €
56 x 2,5 mg	R/b ⊖	10,85 €
98 x 2,5 mg	R/b ⊖	12,91 €
28 x 5 mg	R/b ⊖	11,65 €
56 x 5 mg	R/b ⊖	12,91 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	22,82 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	20,83 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	37,65 €

TRITACE (Sanofi Belgium) Gp

ramipril		
compr. (séc.)		
28 x 2,5 mg	R/b ⊖	8,60 €
28 x 5 mg	R/b ⊖	11,65 €
56 x 5 mg	R/b ⊖	13,67 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	17,29 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	21,07 €
100 x 10 mg	R/b ⊖	38,30 €

1.7.2. SARTANS

Les sartans sont des antagonistes de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT₁ de l'angiotensine. Leurs effets hémodynamiques sont comparables à ceux des IECA.

Positionnement

– Dans la plupart des indications, les sartans sont aussi efficaces que les IECA, mais les preuves d'efficacité des IECA sont plus fortes, surtout dans l'insuffisance cardiaque. Les sartans peuvent être utilisés lorsqu'un IECA est indiqué (*voir 1.7.1.*), mais que celui-ci provoque par ex. de la toux.

– Ils sont aussi utilisés en cas de néphropathie, surtout chez les patients diabétiques de type 2, mais les IECA restent ici le premier choix.

– L'association d'un sartan à un IECA est déconseillée [*voir Folia de septembre 2013*].

– L'utilisation du complexe sacubitril/valsartan dans l'insuffisance cardiaque est discutée au point 1.3.2.

Indications (synthèse du RCP)

Il existe des études cliniques à l'appui des indications mentionnées dans le RCP des différentes molécules mais il n'est pas clair dans quelle mesure les sartans présentent entre eux des différences cliniquement significatives.

- Hypertension.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Néphropathie (diabétique).
- Post-infarctus du myocarde.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Sténose de l'artère rénale bilatérale ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.

– L'insuffisance hépatique sévère figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des sartans.

– Sur le site Web <https://www.genees-middelnenbijlevertcirrose.nl>, tous les sartans sont considérés comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables et précautions particulières

– Voir 1.1.

– Ceux des IECA (voir 1.7.1.), à l'exception de la toux qui est plus rare.

– Olmésartan: aussi entéropathie sévère (rare) [voir Folia de février 2014].

Grossesse et allaitement

– Voir 1.1. et Folia de février 2012.

– **Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).**

Interactions

– Voir 1.1.

– Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments de potassium (y compris sels diététiques), diurétiques d'épargne potassique, sartans, triméthoprime (cotrimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en présence d'une insuffisance rénale (voir Intro.6.2.7.).

– Détérioration supplémentaire de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un sartan + AINS + diurétique.

– Augmentation de la lithémie.

– Le candésartan, l'irbésartan, le losartan et le valsartan sont des substrats du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement, surtout chez les personnes âgées et en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.

– Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées (voir rubrique «Effets indésirables»), il est recommandé de commencer avec une très faible dose (p.ex. ¼ de la dose habituelle) de sartan et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypo-

ension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose.

– En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: les sartans doivent être initiés prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevé chez ces patients.

– Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, et environ deux semaines après.

– La prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. Il n'est pas encore clair si cet effet s'applique à toutes les classes d'antihypertenseurs; cet effet positif a principalement été documenté pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [voir Folia d'avril 2020].

Posologie

– La posologie mentionnée ci-dessous indique quelle est la dose de départ en général, et jusqu'où elle peut ensuite être augmentée, pour autant qu'elle soit tolérée.

– Dans l'hypertension réno-vasculaire et lorsque le patient est déjà sous diurétiques ou régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.

– Pour le candésartan, le losartan, le telmisartan et le valsartan, la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

Candésartan

Posol.
hypertension
8 mg, éventuellement jusqu'à 16 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
4 mg, ensuite augmenter lentement jusqu'à la dose maximale tolérée (max. 32 mg p.j. en 1 prise)

ATACAND (AstraZeneca)

candésartan, cilixétil		
compr. (séc.)		
28 x 8 mg	R/b ⊕	12,55 €
98 x 8 mg	R/b ⊕	21,16 €
28 x 16 mg	R/b ⊕	13,50 €
98 x 16 mg	R/b ⊕	24,59 €
98 x 32 mg	R/	47,36 €

ATACAND (PI-Pharma)

candésartan, cilixétil		
compr. (séc.)		
98 x 8 mg	R/b ⊕	21,16 €
98 x 16 mg	R/b ⊕	24,59 €
(importation parallèle)		

CANDESARTAN EG (EG) 

candésartan, cilixétil compr. (séc.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	12,23 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	19,71 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	23,62 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	28,61 €

CANDESARTAN KRKA (KRKA) 

candésartan, cilixétil compr. (séc.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	12,21 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	19,65 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	23,55 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	28,57 €

CANDESARTAN SANDOZ (Sandoz) 

candésartan, cilixétil compr. (séc.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	12,21 €
56 x 8 mg	R/b	⊖	17,29 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	19,69 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	13,50 €
56 x 16 mg	R/b	⊖	20,32 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	23,60 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	28,60 €

CANDESARTAN TEVA (Teva) 

candésartan, cilixétil compr. (séc.)			
98 x 8 mg	R/b	⊖	19,65 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	23,55 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	28,57 €

Éprosartan

Posol.
hypertension
600 mg p.j. en 1 prise

TEVETEN (Mylan EPD) 

éprosartan (mésilate) compr. pellic. 98 x 600 mg			
	R/b	○	51,07 €

Irbésartan

Posol.
hypertension et néphropathie chez les
patients hypertendus diabétiques de
type 2
150 mg, éventuellement jusqu'à
300 mg p.j. en 1 prise

APROVEL (Sanofi Belgium)

irbésartan compr. pellic.			
28 x 75 mg	R/		29,87 €
28 x 150 mg	R/b	○	12,91 €
28 x 300 mg	R/b	○	12,91 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	22,86 €

IRBESARTAN EG (EG)

irbésartan compr. pellic.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	12,40 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	25,57 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	12,40 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	21,16 €

IRBESARTAN MYLAN (Mylan)

irbésartan compr.			
98 x 300 mg	R/b	⊖	22,32 €

IRBESARTAN SANDOZ (Sandoz)

irbésartan compr. pellic. (séc.)			
28 x 75 mg	R/b	⊖	12,91 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	25,82 €
28 x 150 mg	R/b	○	12,91 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	25,58 €
28 x 300 mg	R/b	○	12,91 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	22,32 €

IRBESARTAN TEVA (Teva)

irbésartan compr. pellic.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	11,67 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	22,97 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	11,67 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	22,32 €

Losartan

Posol.
hypertension et néphropathie chez les
patients hypertendus diabétiques de
type 2
50 mg, éventuellement jusqu'à
100 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
12,5 mg, ensuite augmenter lentement
jusqu'à la dose maximale tolérée (max.
150 mg p.j. en 1 prise)

COZAAR (MSD)

losartan, potassium compr. pellic. (séc.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
compr. pellic.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,32 €

COZAAR (Pi-Pharma)

losartan, potassium compr. enr.			
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
(importation parallèle)			

LOORTAN (MSD)

losartan, potassium compr. pellic. (séc.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
compr. pellic.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,32 €

LOSARTAN EG (EG)

losartan (potassium) compr. pellic. (séc. en 4)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,10 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,13 €
compr. pellic. (séc.)			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,13 €

LOSARTAN KRKA (KRKA)

losartan, potassium compr. pellic. (séc.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,10 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	21,12 €
compr. pellic.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	21,12 €

LOSARTAN MYLAN (Mylan)

losartan, potassium compr. pellic.			
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	22,64 €
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,32 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	22,64 €

LOSARTAN SANDOZ (Sandoz)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	12,76 €
56 x 50 mg	R/b	⊖	17,89 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
compr. pellic. (séc. en 4)			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,32 €

LOSARTAN TEVA (Teva)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	21,16 €
98 x 100 mg	R/b	⊖	21,16 €

Olmésartan

Posol.
hypertension
10 mg, éventuellement jusqu'à 40 mg
p.j. en 1 prise

BELSAR (Menarini) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,11 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,57 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,74 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,85 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,83 €

OLMESARTAN EG (EG) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	○	13,13 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	30,40 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,13 €

OLMESARTAN KRKA (KRKA) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,11 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	31,13 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	30,40 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,13 €

OLMESARTAN SANDOZ (Sandoz) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,76 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	31,13 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	30,71 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,13 €

OLMESARTAN TEVA (Teva) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,76 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	29,91 €
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,41 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	29,91 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,41 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	29,91 €

OLMETEC (Daiichi Sankyo) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,11 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,57 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,74 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,85 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,83 €

Telmisartan

Posol.
hypertension
40 mg, éventuellement jusqu'à 80 mg
p.j. en 1 prise
prév. sec. chez les patients avec un
risque cardio-vasculaire élevé
80 mg p.j. en 1 prise

KINZALMONO (Bayer) 

telmisartan			
compr.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,71 €

MICARDIS (Boehringer Ingelheim) 

telmisartan			
compr.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,71 €

TELMISARTAN EG (EG) 

telmisartan			
compr. pellic.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,18 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	29,92 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	29,58 €

TELMISARTAN MYLAN (Mylan) 

telmisartan			
compr.			
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,71 €

TELMISARTAN SANDOZ (Sandoz) 

telmisartan			
compr.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,74 €
compr. (séc.)			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,17 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	29,90 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,74 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	29,86 €

TELMISARTAN TEVA (Teva) 

telmisartan			
compr.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,13 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	29,86 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,74 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	29,86 €

Valsartan*Posol.*

hypertension
 80 mg, éventuellement jusqu'à
 320 mg p.j. en 1 prise
 après infarctus du myocarde
 40 mg, éventuellement jusqu'à
 320 mg p.j. en 2 prises
 insuffisance cardiaque
 80 mg, ensuite augmenter lentement
 jusqu'à la dose maximale tolérée (max.
 320 mg p.j. en 2 prises)

DIOVANE (Novartis Pharma)

valsartan		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 80 mg	R/b ⊖	12,19 €
56 x 80 mg	R/b ⊖	16,71 €
28 x 160 mg	R/b ⊖	13,50 €
56 x 160 mg	R/b ⊖	20,48 €
98 x 160 mg	R/b ⊖	24,81 €
98 x 320 mg	R/b ⊖	26,81 €
sirop sol.		
160 ml 3 mg/1 ml	R/	14,52 €

DIOVANE (PI-Pharma)

valsartan		
compr. pellic. (séc.)		
56 x 160 mg	R/b ⊖	20,48 €
98 x 160 mg	R/b ⊖	25,08 €
(importation parallèle)		

VALSARTAN EG (EG)

valsartan		
compr. pellic. (séc.)		
98 x 80 mg	R/b ⊖	22,15 €
98 x 160 mg	R/b ⊖	23,55 €
98 x 320 mg	R/b ⊖	26,30 €

VALSARTAN KRKA (KRKA)

valsartan		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 80 mg	R/b ⊖	11,85 €
98 x 80 mg	R/b ⊖	22,08 €
28 x 160 mg	R/b ⊖	13,31 €
98 x 160 mg	R/b ⊖	23,51 €
98 x 320 mg	R/b ⊖	26,21 €

VALSARTAN SANDOZ (Sandoz)

valsartan		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 80 mg	R/b ⊖	11,85 €
56 x 80 mg	R/b ⊖	16,70 €
98 x 80 mg	R/b ⊖	22,14 €
28 x 160 mg	R/b ⊖	13,31 €
56 x 160 mg	R/b ⊖	20,48 €
98 x 160 mg	R/b ⊖	24,81 €
28 x 320 mg	R/b ⊖	11,43 €
98 x 320 mg	R/b ⊖	26,29 €

VALSARTAN TEVA (Teva)

valsartan		
compr. pellic. (séc.)		
98 x 160 mg	R/b ⊖	24,59 €

1.8. Antiarythmiques

Positionnement

- La plupart des arythmies ne doivent être traitées que lorsqu'elles occasionnent des perturbations hémodynamiques ou qu'elles sont jugées gênantes. Avec divers antiarythmiques, une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients coronariens dans des études à long terme.
- L'ablation est une alternative thérapeutique pour le traitement de diverses affections rythmiques dont la fibrillation auriculaire persistante et les tachycardies supraventriculaires par réentrée.
- Arythmies supraventriculaires
 - L'utilisation des antiarythmiques se limite le plus souvent au traitement de la fibrillation auriculaire et des arythmies supraventriculaires symptomatiques.
 - En cas d'épisodes aigus de tachyarythmies supraventriculaires (tachycardie par réentrée), on administre de l'adénosine ou éventuellement du vérapamil en injection intraveineuse (disponible uniquement par importation de l'étranger) en vue d'interrompre l'épisode sous monitoring.
 - Pour le traitement de la fibrillation auriculaire, voir la Fiche de transparence «Fibrillation auriculaire» et Folia de décembre 2012. Deux approches sont possibles. Dans l'approche *rate-control* visant à ralentir la fréquence ventriculaire (sans remise en rythme sinusal), on utilise les β -bloquants et les antagonistes du calcium non-dihydropyridines ainsi que la digoxine, qui est toutefois moins efficace. Dans l'approche *rhythm-control*, on tente la remise en rythme sinusal par cardioversion électrique ou médicamenteuse ou par ablation, suivie d'un traitement d'entretien antiarythmique. L'amiodarone est le plus efficace pour maintenir le rythme sinusal mais il a de nombreux effets indésirables. Le contrôle du rythme n'offre pas de bénéfice dans la plupart des cas, mais il est toutefois indiqué lorsque le patient est gêné par la fibrillation auriculaire (palpitations, insuffisance cardiaque, ...). Presque tous les patients atteints de fibrillation auriculaire doivent également prendre des anticoagulants: les antagonistes de la vitamine K et les anticoagulants oraux directs (AOD) sont utilisés dans cette indication (voir 2.1.2.).
 - En cas de fibrillation auriculaire paroxystique sans pathologie cardiaque sous-jacente: chez les patients ayant des épisodes symptomatiques peu fréquents, la prise orale unique d'un antiarythmique (p.ex. flécaïnide, propafénone) au moment de la crise est souvent efficace (approche «pill in the pocket») [voir Folia de septembre 2007]; cela permet souvent d'éviter une prise en charge en urgence et l'hospitalisation. Le patient doit toutefois, lors d'un épisode antérieur, avoir été traité avec succès par le même médicament.
 - En cas de flutter auriculaire, la prise en charge médicamenteuse est comparable à celle de la fibrillation auriculaire. Les antiarythmiques sont souvent moins efficaces dans le flutter auriculaire et les preuves quant à l'ablation sont nombreuses.
 - Les extrasystoles auriculaires isolées ne nécessitent généralement pas de traitement.
- Arythmies ventriculaires
 - En cas d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales, telles que la tachycardie ventriculaire, les antiarythmiques sont moins efficaces qu'un défibrillateur implantable. Chez les patients porteurs d'un défibrillateur, des antiarythmiques peuvent être utilisés pour réduire ou éviter le nombre d'interventions du défibrillateur.
 - Les extrasystoles ventriculaires asymptomatiques ou peu symptomatiques nécessitent seulement un traitement antiarythmique si elles portent atteinte à la fonction cardiaque.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire pour la plupart des antiarythmiques.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), en particulier pour l'amiodarone, le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant.

Effets indésirables

– Les antiarythmiques ont souvent une marge thérapeutique-toxique étroite.

– Effets pro-arythmiques avec risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, surtout avec le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant; l'amiodarone provoque fréquemment des allongements de l'intervalle QT mais rarement des torsades de pointes. Pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir *Intro.6.2.2.*

– Effet inotrope négatif pour beaucoup d'antiarythmiques (moins avec l'amiodarone).

– Élévation du seuil de stimulation des pacemakers, avec risque de perte de capture (où le stimulus induit par le pacemaker n'est plus suivi par une contraction du myocarde), avec la plupart des antiarythmiques.

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.

– Amiodarone, disopyramide, flécaïnide, sotalol et vernakalant: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

– La posologie et le choix de l'antiarythmique dépendent de la nature de l'arythmie, de la fonction cardiaque et parfois de la fonction hépatique ou rénale.

– L'hypokaliémie et d'autres troubles électrolytiques peuvent renforcer l'effet arythmogène des antiarythmiques.

– Étant donné la marge thérapeutique-toxique étroite de la plupart des antiarythmiques, un suivi rigoureux, p.ex. suivi électrocardiographique et détermination des taux plasmatiques, est nécessaire.

1.8.1. ANTIARYTHMIQUES DANS LES ARYTHMIES SUPRAVENTRICULAIRES

– Concernant la fibrillation auriculaire, voir 1.8.

– L'adénosine entraîne un bloc auriculo-ventriculaire de courte durée (quelques secondes); le vernakalant prolonge la période réfractaire auriculaire. Le vérapamil en intraveineux peut aussi être utilisé (voir 1.6.) mais la forme intraveineuse n'est plus disponible en Belgique.

1.8.1.1. Adénosine

Positionnement

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

– Prise en charge aiguë de certaines tachycardies supraventriculaires, entre autres tachycardies par réentrée (en injection intraveineuse rapide et sous monitoring strict).

– Diagnostic différentiel de certains troubles du rythme.

Contre-indications

– Asthme.

– Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

– Arythmie supraventriculaire en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White.

– Maladie du nœud sinusal.

– Hypotension sévère, insuffisance cardiaque décompensée.

Effets indésirables

– Une bradycardie sinusale, une asystolie et des torsades de pointes avec fibrillation ventriculaire peuvent survenir lors du passage en rythme sinusal.

– Bouffées de chaleur, douleurs thoraciques, dyspnée, bronchospasme.

Interactions

– Voir 1.8.

– Augmentation de l'effet de l'adénosine lors de l'utilisation du dipyridamole: une diminution de la dose d'adénosine s'impose.

– Diminution de l'effet de l'adénosine en cas d'association à la théophylline ou la caféine.

Précautions particulières

– En raison du risque de fibrillation ventriculaire, l'utilisation d'adénosine sans recours possible à une réanimation cardio-pulmonaire ne se justifie pas.

ADENOCOR (Sanofi Belgium)

adénosine
sol. inj. i.v. [amp.]
6 x 6 mg/2 ml U.H. [21 €]

1.8.1.2. Vernakalant**Positionnement**

– Voir 1.8. et Folia de décembre 2016.

Indications (synthèse du RCP)

– Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente (moins de 7 jours) en rythme sinusal (pour le *rhythm control*, c.-à-d. remise en rythme sinusal).

Contre-indications

– Voir 1.8.
– Sténose aortique sévère.
– Hypotension (pression artérielle systolique < 100 mmHg).
– Syndrome coronarien aigu récent.
– Allongement de l'intervalle QT (> 440 msec).
– Administration d'autres antiarythmiques au cours des 4 dernières heures.

Effets indésirables

– Voir 1.8.
– Bradycardie, hypotension.
– Paresthésies.
– Lors du passage en rythme sinusal, une bradycardie sinusale, une asystolie et des torsades de pointes avec fibrillation ventriculaire peuvent survenir.

Interactions

– Voir 1.8.

Précautions particulières

– En raison du risque élevé d'hypotension et de bradycardie, le vernakalant doit être administré sous monitoring cardiaque continu.

BRINAVESS (Cardiome) ▽

vernakalant, chlorhydrate
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 500 mg/25 ml U.H. [413 €]

1.8.2. ANTIARYTHMIQUES DANS LES ARYTHMIES VENTRICULAIRES

Il s'agit de la lidocaïne et de la phénytoïne. La phénytoïne est parfois utilisée

comme antiarythmique de second choix, et est aussi utilisée comme antiépileptique (voir 10.7.2.5.). La phénytoïne par voie intraveineuse a été retirée du marché en novembre 2019. Ces antiarythmiques appartiennent à la classe IB selon la classification de Vaughan Williams.

1.8.2.1. Lidocaïne**Positionnement**

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

– Arythmies ventriculaires potentiellement fatales (p.ex. en cas d'ischémie myocardique, de chirurgie cardiaque): en perfusion sous monitoring.

Contre-indications

– Voir 1.8.

Effets indésirables

– Voir 1.8.
– Tremblements, excitation, convulsions.

Interactions

– Voir 1.8.
– Augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne par des β -bloquants.
– La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

XYLOCARD (Aspen)

lidocaïne, chlorhydrate
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]
5 x 100 mg/5 ml R/ 10,11 €

1.8.3. ANTIARYTHMIQUES DANS LES ARYTHMIES SUPRAVENTRICULAIRES ET VENTRICULAIRES

Il s'agit de l'amiodarone, des β -bloquants (voir 1.5.), du disopyramide, du flécaïnide, de la propafénone et du sotalol.

1.8.3.1. Amiodarone

L'amiodarone appartient à la classe III selon la classification de Vaughan Williams. L'amiodarone a une très longue demi-vie.

Positionnement

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récurrence. A utiliser en dernière option pour le *rate-control*.
- Arythmies ventriculaires graves ou subjectivement mal tolérées.

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Troubles thyroïdiens.
- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, dysgueusie), surtout au début du traitement.
- Troubles hépatiques: élévation des transaminases au début du traitement, rarement atteinte hépatique aiguë.
- Perturbations des tests thyroïdiens, hypo- et hyperthyroïdie (fréquent), thyrotoxicose (rare).
- Photosensibilité et pigmentation cutanée.
- Dépôts cornéens (réversibles et généralement asymptomatiques).
- Effets centraux (symptômes extrapyramidaux, troubles du sommeil, cauchemars).
- Atteinte pulmonaire (entre autres pneumopathie interstitielle, fibrose, pneumopathie allergique, pleurésie), polyneuropathie.
- Allongement de l'intervalle QT, mais rarement torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Bradycardie (fréquent).
- Administration intraveineuse: irritation de la veine.

Grossesse et allaitement

– L'amiodarone est contre-indiquée pendant la grossesse et la période d'allaitement étant donné que chez le nouveau-né, des troubles thyroïdiens et une bradycardie sévère ont été rapportés. Vu l'élimination lente de l'amiodarone, le traitement doit être interrompu plusieurs mois avant la conception.

Interactions

- Voir 1.8.
- L'amiodarone est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2D6 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine, et une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des AOD.

Précautions particulières

- L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Il est recommandé de contrôler la fonction thyroïdienne (TSH et T₄ libre) et les tests hépatiques lors de l'instauration du traitement puis tous les 6 mois, et d'effectuer régulièrement un contrôle ophtalmologique.
- Protection de la peau contre les rayons UV.
- L'amiodarone est éliminée très lentement (en plusieurs mois) à l'arrêt du traitement. Il convient d'en tenir compte pour les effets indésirables et les interactions.

Posol, per os: la première semaine jusqu'à 600 mg p.j. en 3 prises, la deuxième semaine 400 mg p.j. en 2 prises, ensuite 200 mg p.j. en 1 prise

AMIODARONE EG (EG)

amiodarone, chlorhydrate compr. (séc.) 60 x 200 mg	R/b ⊕	9,87 €
--	-------	--------

CORDARONE (Sanofi Belgium)

amiodarone, chlorhydrate compr. (séc.) 20 x 200 mg	R/b ⊕	7,37 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	11,07 €
sol. inj./perf. i.v. [amp.] 6 x 150 mg/3 ml	U.H.	[3 €]

1.8.3.2. Disopyramide

Le disopyramide appartient à la classe IA selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.
- Il est déconseillé d'utiliser le disopyramide dans les arythmies ventriculaires, même si cette utilisation figure parmi les indications dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement surtout des troubles du rythme supraventriculaire entre autres *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récurrence dans la fibrillation auriculaire.

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Effets indésirables anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

- Hypotension et syncope.
- Rare: hypoglycémie.

Grossesse et allaitement

- Disopyramide peut provoquer des contractions utérines pendant la grossesse.

Interactions

- Voir 1.8.
- Le disopyramide est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Posol. 250 à 400 mg p.j. ou plus en 2 à 4 prises

RHYTHMODAN (Sanofi Belgium) 			
disopyramide			
gél.			
120 x 100 mg	R/b	○	14,12 €
disopyramide (phosphate)			
compr. lib. prol. (séc.) L.A.			
40 x 250 mg	R/b	○	14,31 €

1.8.3.3. Flécaïnide

Le flécaïnide a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IC selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récurrence.
- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

- Voir 1.8.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Vertiges, troubles visuels.

Interactions

- Voir 1.8.
- Le flécaïnide est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).


Précautions particulières


- Ne pas utiliser pour les arythmies ventriculaires asymptomatiques ou peu symptomatiques après un infarctus du myocarde ou en présence d'une altération de la fonction cardiaque.


- Prudence chez les patients atteints d'une affection coronarienne et lors de l'association à un β -bloquant (effet inotrope négatif).


Posol. per os: 100 à 300 mg p.j. en 2 prises (ou en 1 prise pour lib. prolongée/modifiée)


APOCARD (Meda Pharma) 			
flécaïnide, acétate			
gél. lib. prol. Retard			
60 x 100 mg	R/b	○	25,07 €
60 x 150 mg	R/b	○	32,34 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	39,25 €

FLECAINIDE EG (EG) 			
flécaïnide, acétate			
compr. (séc.)			
100 x 100 mg	R/b	⊖	23,38 €
gél. lib. prol. Retard			
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,20 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	38,93 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	48,54 €

FLECAINIDE SANDOZ (Sandoz) 			
flécaïnide, acétate			
compr. (séc.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	21,45 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	23,36 €
gél. lib. modif.			
100 x 100 mg	R/b	⊖	25,59 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	36,00 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	45,24 €

FLECATEVA (Teva) 			
flécaïnide, acétate			
compr. (séc.)			
50 x 100 mg	R/b	⊖	17,91 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	25,96 €
gél. lib. prol. Retard			
60 x 100 mg	R/b	⊖	19,79 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	27,40 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	26,73 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	37,53 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	46,66 €

TAMBOCOR (Meda Pharma) 			
flécaïnide, acétate			
compr. (séc.)			
40 x 100 mg	R/b	○	19,90 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	26,63 €
sol. inj./perf. i.v. [amp.]			
5 x 150 mg/15 ml	R/b	○	30,39 €

TAMBOCOR (PI-Pharma) 			
flécaïnide, acétate			
compr. (séc.)			
100 x 100 mg	R/b	⊖	25,96 €
(importation parallèle)			

1.8.3.4. Propafénone

La propafénone a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IC selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d.

remise en rythme sinusal) et prévention d'une récédive.

– Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

– Voir 1.8.

Effets indésirables

– Voir 1.8.
– Tremblements, excitation, convulsions.
– Fatigue, troubles gastro-intestinaux.

Interactions

– Voir 1.8.
– Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
– La propafénone est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, un inhibiteur du CYP1A2 et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.), avec entre autres une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine et des AOD.

Posol. 450 à 600 mg p.j. en 2 à 4 prises

RYTMONORM (Teva)

propafénone, chlorhydrate compr. pellic.	R/b	O	10,57 €
50 x 150 mg	R/b	O	15,42 €
100 x 150 mg	R/b	O	15,42 €
50 x 300 mg	R/b	O	22,75 €
100 x 300 mg	R/b	O	

1.8.3.5. Sotalol

Le sotalol exerce, outre ses propriétés β -bloquantes, d'autres effets sur la conduction cardiaque, notamment un retard de la repolarisation et un allongement de la période réfractaire effective. Il appartient à la classe III selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

– Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récédive.
– Arythmies ventriculaires graves.

Contre-indications

– Voir 1.8.
– Bradycardie.
– Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Voir 1.8.
– Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).

– Les effets indésirables des β -bloquants (voir 1.5.).

Grossesse et allaitement

– Il n'y a pratiquement pas d'expérience avec le sotalol pendant la grossesse et on ne sait pas s'il a un effet néfaste sur la croissance du fœtus comme certains β -bloquants.
– En cas d'exposition peu avant l'accouchement, le nouveau-né doit être observé attentivement pendant les premières 24-48 heures après l'accouchement pour détecter les symptômes de bêta-blocage (bradycardie, hypotension, hypoglycémie).
– Allaitement: le sotalol atteint des concentrations élevées dans le lait maternel. Son utilisation est déconseillée en période d'allaitement.

Interactions

– Celles des β -bloquants (voir 1.5.) et des antiarythmiques (voir 1.8.).

Précautions particulières

– En raison de ses propriétés proarythmiques, il est préférable de ne pas utiliser le sotalol dans les indications classiques des β -bloquants. En raison de ce risque arythmogène, l'instauration du traitement et toute modification de la posologie se feront sous contrôle électrocardiographique rigoureux.

Posol. 160 à 320 mg p.j. en 2 prises

SOTALLEX (Eurocept)

sotalol, chlorhydrate compr. (séc.) 50 x 160 mg	R/b	\ominus	8,81 €
---	-----	-----------	--------

SOTALOL MYLAN (Mylan)

sotalol, chlorhydrate compr. (séc.) 56 x 160 mg	R/b	\ominus	8,35 €
---	-----	-----------	--------

SOTALOL SANDOZ (Sandoz)

sotalol, chlorhydrate compr. (séc.) 60 x 80 mg	R/b	\ominus	6,81 €
56 x 160 mg	R/b	\ominus	8,35 €
98 x 160 mg	R/b	\ominus	11,16 €

1.8.4. ATROPINE ET ISOPRÉNALINE

1.8.4.1. Atropine

L'atropine est le prototype des anticholinergiques. L'atropine à usage ophtalmique est reprise en 16.4.

Positionnement

– L'atropine a une place dans l'anesthésie et dans certaines urgences cardiaques et intoxications.

– L'atropine est aussi utilisée en cas de râles agoniques (non mentionné comme indication dans le RCP) [voir *Folia d'octobre 2001*].

Indications (synthèse du RCP)

- Bradycardie avec instabilité hémodynamique.
- Intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides, armes chimiques) et par des médicaments bradycardisants (voir 20.1.2.4.).
- Prémédication en anesthésie.

Contre-indications

- Celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Ceux des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- La tachycardie provoquée par l'atropine peut aggraver l'ischémie en cas d'ischémie cardiaque aiguë.

ATROPINE SULFATE AGUETTANT

(Aguettant) 

atropine, sulfate		
sol. inj. i.m./i.v. [ser. préremplie]	U.H.	[59 €]
10 x 0,5 mg/5 ml		
10 x 1 mg/5 ml	U.H.	[59 €]

ATROPINE SULFATE STEROP (Sterop)

atropine, sulfate		
sol. inj. i.v./s.c. [amp.]	U.H.	[5 €]
10 x 0,25 mg/1 ml		
10 x 0,5 mg/1 ml	U.H.	[6 €]
10 x 1 mg/1 ml	U.H.	[7 €]

1.8.4.2. Isopréraline

En cas de bradycardie ayant des conséquences hémodynamiques importantes, la mise en place d'un pacemaker est souvent indiquée. Dans certaines circonstances, on peut utiliser l'isopréraline en perfusion intraveineuse.

Contre-indications

- Tachyarythmie, affection coronarienne, hypertension sévère.

ISUPREL (Hospira)

isopréraline, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]	R/	9,82 €
5 x 0,2 mg/1 ml		

1.9. Hypotension

1.9.1. MÉDICAMENTS DE L'HYPOTENSION AIGUË

Positionnement

– En cas d'hypotension aiguë telle que le choc, il va de soi que le traitement causal s'impose en premier lieu. En outre, des sympathicomimétiques (dobutamine, noradrénaline) sont souvent administrés en perfusion intraveineuse.

– La dobutamine est parfois utilisée dans l'insuffisance cardiaque aiguë (voir 1.3.).

– L'adrénaline (épinéphrine) peut être utilisée pour la réanimation cardio-pulmonaire en cas d'arrêt cardiaque par exemple, et pour le traitement d'urgence du choc anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave (voir Intro. 7.3.). Une seringue auto-injectable à usage intramusculaire est disponible (attention à la durée de conservation limitée).

– L'éphédrine, un sympathicomimétique, exerce contrairement par exemple à l'adrénaline, la phényléphrine et la noradrénaline, un effet stimulant sur le système nerveux central.

– La phényléphrine est utilisée en cas d'hypotension au cours d'une anesthésie; elle n'exerce pas d'effet stimulant sur le système nerveux central.

– L'argipressine (arginine vasopressine) est proposée dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique.

Effets indésirables

– Tachycardie et hypertension, surtout en cas d'administration intraveineuse et de doses élevées.

– Argipressine: arythmie, ischémie périphérique, ischémie myocardique ou intestinale, intoxication par l'eau.

– Phényléphrine: aussi bradycardie.

– Rare: ischémie locale sévère en cas d'injection accidentelle (le plus souvent dans un doigt) avec les seringues auto-injectables d'adrénaline [voir Folia de février 2013].

Interactions

– Adrénaline: diminution de la réponse en cas d'association à des β -bloquants.

– Argipressine: l'utilisation concomitante de carbamazépine, de chlorpropamide, de clofibrate, de carbamide, de fludrocortisone ou d'antidépres-

seurs tricycliques augmente le risque d'intoxication par l'eau.

– Ephédrine, phényléphrine: risque de crise d'hypertension grave en cas d'utilisation simultanée avec un inhibiteur sélectif de la MAO-A (voir 10.3.3.) ou avec un inhibiteur sélectif de la MAO-B (voir 10.6.4.), mais pas de manière aussi prononcée qu'avec les anciens inhibiteurs non-sélectifs et irréversibles des MAO.

– Noradrénaline: effet hypertenseur renforcé par les antidépresseurs tricycliques et les IMAO; en cas d'association à des β -bloquants non sélectifs, risque d'hypertension et bradycardie réflexe dues à l'effet α -mimétique.

Précautions particulières

– La prudence s'impose chez les patients présentant une affection cardiovasculaire (en particulier des arythmies cardiaques, des cardiopathies ischémiques, une hypertension), les patients atteints d'hyperthyroïdie, les diabétiques et les personnes âgées.

Argipressine

REVERPLEG (Infarama)
argipressine (acétate)
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
10 x 40 UI/2 ml U.H. [933 €]

Dobutamine

DOBUTAMINE EG (EG) Ⓢ
dobutamine (chlorhydrate)
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
1 x 250 mg/20 ml U.H. [4 €]

DOBUTREXYLAN (Mylan) Ⓢ
dobutamine (chlorhydrate)
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
10 x 250 mg/20 ml U.H. [42 €]

Éphédrine

EPHEDRINE HCL AGUETTANT (Aguettant) Ⓢ
éphédrine, chlorhydrate
sol. inj. i.v. [ser. préremplie]
12 x 30 mg/10 ml U.H. [70 €]

EPHEDRINE HCL STEROP (Sterop) Ⓢ
éphédrine, chlorhydrate
sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]
10 x 50 mg/1 ml U.H. [4 €]

Adrénaline (épinéphrine)

Posol. i.m.
réaction anaphylactique: 0,01 mg/kg
(max. 0,5 mg)

ADRENALINE (HCL) STEROP (Sterop) Ⓣ

épinéphrine (chlorhydrate)
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
10 x 0,4 mg/1 ml R/ 15,34 €
5 x 0,8 mg/1 ml R/ 9,35 €
10 x 0,8 mg/1 ml R/ 13,00 €

ADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT (Aguettant) Ⓣ

épinéphrine (hydrogénotartrate)
sol. inj. i.v./endotrach./i.oss. [ser. préremplie]
10 x 1 mg/10 ml R/ 137,40 €

ADRENALINE (TARTRATE) STEROP (Sterop) Ⓣ

épinéphrine (hydrogénotartrate)
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
5 x 1 mg/1 ml R/ 9,35 €
10 x 1 mg/1 ml R/ 12,99 €

EPIPEN (Meda Pharma) Ⓣ ▽

épinéphrine
sol. inj. i.m. Junior [stylo prérempli]
1 x 0,15 mg/0,3 ml R/b Ⓣ 45,63 €
sol. inj. i.m. [stylo prérempli]
1 x 0,3 mg/0,3 ml R/b Ⓣ 45,63 €

JEXT (ALK) Ⓣ ▽

épinéphrine (hydrogénotartrate)
sol. inj. i.m. [stylo prérempli]
1 x 0,15 mg/0,15 ml R/b Ⓣ 45,63 €
1 x 0,3 mg/0,3 ml R/b Ⓣ 45,63 €

Noradrénaline (norépinéphrine)**LEVOPHED (Hospira) Ⓣ**

norépinéphrine, hydrogénotartrate
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
10 x 8 mg/4 ml R/ 26,77 €

NORADRENALINE AGUETTANT (Aguettant) Ⓣ

norépinéphrine (hydrogénotartrate)
sol. perf. à diluer i.v. [amp.] U.H. [17 €]
(contient norépinéphrine hydrogénotartrate à 8 mg/4 ml)
10 x 8 mg/8 ml U.H. [30 €]
(contient norépinéphrine hydrogénotartrate à 16 mg/8 ml)

NOREPINE (Sterop) Ⓣ

norépinéphrine (hydrogénotartrate)
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
10 x 4 mg/4 ml R/ 22,26 €
(contient norépinéphrine hydrogénotartrate à 8 mg/4 ml)

Phényléphrine**PHENYLEPHRINE AGUETTANT (Aguettant) ⓉⓈ**

phényléphrine (chlorhydrate)
sol. inj./perf. i.v. [ser. préremplie]
10 x 500 µg/10 ml U.H. [90 €]

PHENYLEPHRINE UNIMEDIC (Unimedic) ⓉⓈ

phényléphrine (chlorhydrate)
sol. inj./perf. à diluer i.v. [amp.] U.H. [147 €]
10 x 10 mg/1 ml

1.9.2. MÉDICAMENTS DE L'HYPOTENSION CHRONIQUE**Positionnement**

– Voir *Folia d'avril 2013*.

– L'hypotension chronique ne doit être traitée qu'en présence de symptômes gênants.

– Chez les jeunes, l'hypotension chronique ne constitue presque jamais une indication de traitement médicamenteux, et il existe peu de preuves que la prise de médicaments apporte un changement durable au niveau des chiffres tensionnels ou de la symptomatologie éventuelle.

– Dans l'hypotension orthostatique grave qui peut survenir chez les patients âgés, chez les diabétiques et dans certaines affections neurologiques, il existe peu de preuves quant à l'efficacité de l'étiléfrine. Chez ces patients, on utilise parfois des minéralocorticoïdes (préparation magistrale, p.ex. «Gélules à 0,05 mg de fludrocortisone acétate FTM», jusqu'à maximum 0,3 mg par jour). Un supplément de sel et des bas de contention peuvent être utiles. Il est recommandé de dormir en surélevant la tête de lit.

Contre-indications

– Tachyarythmie, cardiopathie ischémique, valvulopathie, cardiomyopathie obstructive, hypertension sévère.

– Glaucome à angle fermé.

– Hypertrophie de la prostate.

– Hyperthyroïdie.

Effets indésirables

– Tachycardie, hypertension.

Grossesse et allaitement

– Diminution de la perfusion utéro-placentaire; irritabilité et tachycardie chez le fœtus.

EFFORTIL (Sanofi Belgium) Ⓣ

étiléfrine, chlorhydrate
compr. (séc.) 50 x 5 mg 9,55 €
gts sol. 50 ml 7,5 mg/1 ml 15,37 €
(1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg)

Posol. – (médicament à déconseiller)

1.10. Troubles vasculaires artériels

Positionnement

- Les artériopathies périphériques (claudication, lésions trophiques) constituent une entité clinique bien définie, contrairement à ce que l'on appelle «l'insuffisance vasculaire cérébrale», une entité mal définie.
- Il n'est pas prouvé que ces produits aient un effet cliniquement pertinent. La démonstration d'un effet pharmacologique (p.ex. une augmentation du flux sanguin ou une élévation de la température cutanée) n'est pas une preuve d'efficacité clinique. L'efficacité ne peut être évaluée que par des études contrôlées montrant que l'évolution de paramètres objectivables est influencée favorablement, p.ex. amélioration des lésions trophiques ou allongement cliniquement significatif du périmètre de marche.
- Il faut tenir compte des effets indésirables et du coût.
- Les artériopathies périphériques sont un indicateur important d'un risque cardio-vasculaire élevé. Ces patients ont besoin d'une prise en charge intensive des facteurs de risque cardio-vasculaire: sevrage tabagique, programmes d'exercice physique, surveillance de la tension artérielle, traitement par l'acide acétylsalicylique (voir 2.1.1.1.) et par des statines (voir 1.12.1.).
- Les approches invasives (stenting, chirurgie) ont une place importante dans les artériopathies périphériques sévères.

Indications (synthèse du RCP)

- Cinnarizine, naftidrofuryl, pentoxifylline: artériopathies périphériques (voir aussi la rubrique «Positionnement»).
- Cinnarizine et piracétam: symptômes d'origine cérébrovasculaire (voir aussi la rubrique «Positionnement»).
- Cinnarizine: également traitement des vertiges, prophylaxie du mal des transports et prophylaxie de la migraine.

Contre-indications

- Cinnarizine: les contre-indications des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).
- Pentoxifylline: hémorragie cérébrale récente ou hémorragie rétinienne, infarctus aigu du myocarde; arythmies cardiaques sévères.
- Piracétam: hémorragie cérébrale, chorée de Huntington.

Effets indésirables

- Cinnarizine: sédation, troubles extrapyramidaux.
- Naftidrofuryl: œsophagite en cas de prise insuffisante de liquide.
- Pentoxifylline: bouffées de chaleur, troubles gastro-intestinaux, hémorragies (surtout au niveau de la peau et des muqueuses).
- Piracétam: prise de poids, nervosité, hyperactivité, somnolence, tendance accrue aux saignements.

Interactions

- Cinnarizine et piracétam: sédation exagérée en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- Naftidrofuryl: vu le risque d'œsophagite, à prendre avec une quantité d'eau suffisante et ne pas se coucher immédiatement après la prise.
- Pentoxifylline: diminution de la dose en cas d'insuffisance hépatique.

Posologie

- Etant donné les doutes quant à l'efficacité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

Cinnarizine

CINNARIZINE EG (EG)

cinnarizine
gél.
100 x 75 mg

16,76 €

STUGERON (Janssen-Cilag)


cinnarizine
compr. (séc.)
200 x 25 mg
gts susp.
100 ml 75 mg/1 ml
(1 ml = 25 gouttes = 75 mg)

14,30 €


19,30 €

Naftidrofuryl*PRAXILENE (Merck)*

naftidrofuryl, hydrogénéoxalate			
compr. lib. prol.	R/	25,45 €	
60 x 200 mg	R/		30,59 €
90 x 200 mg	R/		

NOOTROPIL (Impexco) 

piracétam			
compr. pellic. (séc.)			
60 x 1,2 g	R/		26,50 €
100 x 1,2 g	R/		35,92 €
(importation parallèle)			

Pentoxifylline*TORENTAL (Sanofi Belgium)* 

pentoxifylline			
compr. lib. prol.	R/	19,30 €	
60 x 400 mg	R/		

PIRACETAM EG (EG) 

piracétam			
compr. pellic.			
60 x 800 mg	R/		15,47 €
compr. pellic. (séc.)			
56 x 1,2 g	R/		19,95 €
112 x 1,2 g	R/		27,90 €
sol. (pdr, sachet)			
28 x 2,4 g	R/		22,02 €

Piracétam*NOOTROPIL (UCB)* 

piracétam			
compr. pellic. (séc.)			
90 x 800 mg	R/	28,58 €	
60 x 1,2 g	R/	26,50 €	
100 x 1,2 g	R/	35,92 €	
sirop sol.			
150 ml 200 mg/1 ml	R/	15,01 €	
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 12 g/60 ml	R/	10,71 €	

PIRACETAM-UCB (UCB) 

piracétam			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 1,2 g	R/		21,60 €

1.11. Veinotropes et capillarotropes

Positionnement



- Pour certaines préparations veinotropes, des études contrôlées suggèrent qu'elles apportent une diminution temporaire de la gêne subjective et de l'œdème. En cas de gêne importante, un traitement de courte durée peut être essayé. Il n'y a pas d'effet prouvé sur l'évolution de l'insuffisance veineuse, ni sur l'apparition de complications à long terme, telles que les ulcères veineux. Il n'y a pas suffisamment de preuves de bonne qualité en faveur d'un effet bénéfique sur la guérison des ulcères veineux ou sur la prévention de récurrences d'ulcères veineux.
- Des mesures comme porter des bas de contention adaptés, bouger régulièrement et éviter les stations debout prolongées restent le traitement de base en cas de problèmes veineux des membres inférieurs.
- L'utilisation de ces produits en cas d'hémorroïdes est peu étayée.
- Le polidocanol est employé pour la sclérose des varices et des hémorroïdes.

Contre-indications

- Aescine: insuffisance rénale (RCP).
- Polidocanol: (antécédents de) thromboembolie veineuse.

Posologie

- Etant donné l'efficacité incertaine de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

<i>ANTISTAX (Sanofi Belgium)</i>		<i>TRIANAL VITIS (Will-Pharma)</i>	
Vitis vinifera (extrait sec)		Vitis vinifera (poudre)	
compr. pellic. Forte		gél.	
30 x 360 mg	19,98 €	60 x 300 mg	25,67 €
60 x 360 mg	35,58 €		
90 x 360 mg	44,53 €	<i>VEINOFYTOL (Tilman)</i>	
<i>DAFLON (Servier)</i>		Aesculus hippocastanum (aescine)	
diosmine 450 mg		gél.	
flavonoïdes (hespéridine) 50 mg		40 x 50 mg	13,90 €
compr. pellic.		98 x 50 mg	26,90 €
30	14,23 €	compr. gastro-résist.	
60	22,75 €	42 x 50 mg	13,90 €
90	30,72 €	98 x 50 mg	26,90 €
120	35,98 €	<i>VENORUTON (EG)</i>	
180	48,87 €	hydroxyéthylrutosides	
(micronisé)		compr. Forte	
<i>DAFLON (Impexeco)</i>		60 x 500 mg	27,80 €
diosmine 450 mg		100 x 500 mg	41,10 €
flavonoïdes (hespéridine) 50 mg		sol. (pdr, sachet)	
compr. pellic.		30 x 1 g	26,78 €
30	14,23 €	<i>VENORUTON (Impexeco)</i>	
60	22,75 €	hydroxyéthylrutosides	
90	30,72 €	compr. Forte	
120	35,98 €	60 x 500 mg	26,54 €
(micronisé; importation parallèle)		100 x 500 mg	40,29 €
<i>MEDIAVEN (Will-Pharma)</i>		(importation parallèle)	
naftazone		Produit sclérosant	
compr. pellic. Forte		<i>AETHOXYSKLEROL (Sigma-tau)</i>	
30 x 30 mg	27,44 €	polidocanol	
60 x 30 mg	43,15 €	sol. inj. i.v./s.muq. [amp., 0,5 %]	
<i>REPARIL (Meda Pharma) </i>		5 x 10 mg/2 ml	R/
aescine		sol. inj. i.v./s.muq. [amp., 1 %]	19,52 €
compr. gastro-résist.		5 x 20 mg/2 ml	R/
100 x 20 mg	14,47 €	sol. inj. i.v./s.muq. [amp., 2 %]	24,17 €
<i>REPARIL (Impexeco) </i>		5 x 40 mg/2 ml	R/
aescine		sol. inj. i.v./s.muq. [amp., 3 %]	28,16 €
compr. gastro-résist.		5 x 60 mg/2 ml	R/
100 x 20 mg	14,20 €		31,20 €
(importation parallèle)			

1.12. Hypolipidémiants

La prise en charge médicamenteuse de la dyslipidémie dans le cadre de la prévention des maladies cardio-vasculaires repose en premier lieu sur les statines.

Les données sur le bénéfice en termes de morbidité lié à l'association de statines et d'ézétimibe ou des inhibiteurs de la PCSK9, sont limitées.

Il n'y a pas de place ou une place très controversée pour les résines échangeuses d'anions, les fibrates, l'acide nicotinique, l'acipimox, l'ézétimibe en monothérapie et les acides gras oméga-3. L'acipimox n'est plus disponible en Belgique depuis novembre 2020.

Positionnement

– L'objectif d'une prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies n'est pas d'obtenir des taux de lipides plus bas, mais de prévenir la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires associées à la dyslipidémie. Le traitement d'une dyslipidémie doit s'inscrire dans la prise en charge du risque cardio-vasculaire global. Des modifications du style de vie telles que l'arrêt du tabagisme, une activité physique suffisante, une alimentation équilibrée et une consommation d'alcool modérée sont essentielles dans un premier temps, et gardent évidemment aussi leur importance lors d'un traitement par des hypolipidémiants.

– Les dyslipidémies familiales et en particulier l'hypercholestérolémie familiale sont associées à un risque cardio-vasculaire important et nécessitent presque toujours un traitement médicamenteux.

– Des valeurs cibles de LDL-C sont proposées dans les directives européennes les plus récentes. Ces valeurs cibles reposent sur un consensus fondé sur une synthèse de différents types d'études, et pas seulement sur des études randomisées. En prévention primaire, il n'existe pas d'études randomisées ayant évalué la stratégie de titration et le niveau d'éventuelles cibles de LDL, et en prévention secondaire, il n'en existe que quelques-unes. Les directives européennes proposent les valeurs cibles suivantes:

- en cas de faible risque global de maladie cardio-vasculaire : une valeur cible < 115 mg/dL.
- en cas de risque modéré: une valeur cible < 100 mg/dL.
- en cas de haut risque: une réduction du LDL-C d'au moins 50% et une valeur cible < 70 mg/dL.
- en cas de risque fortement accru, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire: une réduction du LDL-C d'au moins 50% et une valeur cible < 55 mg/dL.
- en présence de maladies cardio-vasculaires connues et de risque très fortement accru, un taux de LDL-C < 40 mg/dL pourrait même être visé.
- chez les patients insuffisants rénaux chroniques, des directives spécifiques s'appliquent.

– Statines: avec les statines, un effet favorable sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires ainsi que sur la mortalité totale a été observé dans des études cliniques, avec peu d'effets indésirables graves. Les statines ont un rôle important dans la prévention cardio-vasculaire chez les personnes avec un risque cardio-vasculaire clairement élevé, et certainement chez les patients avec une affection cardio-vasculaire connue (prévention secondaire). Chez les personnes avec un faible risque cardio-vasculaire global, le bénéfice obtenu en termes absolus est faible et le *Number Needed to Treat* (NNT) est donc élevé [voir *Folia de juin 2019*].

– L'ézétimibe et l'acipimox en monothérapie n'ont pas d'effet démontré sur la morbidité ou la mortalité.

– Statine + ézétimibe: chez des patients en insuffisance rénale et chez des patients avec un syndrome coronarien récent, un effet positif limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec la simvastatine + ézétimibe par rapport à la simvastatine seule, mais il n'y avait pas de différence dans la mortalité cardio-vasculaire ou totale [voir *Folia d'avril 2015*, *Folia de novembre 2015* et *Folia de mai 2016*]. Il n'existe pas d'étude clinique concernant la plus-value éventuelle de l'ajout d'ézétimibe à une autre statine en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires.

- Fibrates: aucun effet convaincant sur la mortalité n'a été démontré avec les fibrates. Des études avec le gemfibrozil (non disponible en Belgique), le bésafibrate et le fénofibrate ont montré un effet limité sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires dans certains groupes à risque.
- Résines échangeuses d'anions en monothérapie: il existe des données limitées provenant d'études anciennes qui indiquent une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires, mais ces médicaments ont de nombreux effets indésirables.
- Acides gras oméga-3: il n'existe pas de preuves d'un effet sur la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaire, ni en prévention primaire, ni en prévention secondaire [voir *Folia de septembre 2019*].
- Acide nicotinique et l'acipimox apparenté: aucun avantage n'a été observé lorsque l'acide nicotinique était associé à une statine ou à une statine + ézétimibe. Dans une étude, il y a eu une augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux.
- Inhibiteurs de la PCSK9: l'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux se liant à une protéine qui régule le métabolisme des récepteurs LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs disponibles. Lorsqu'ils sont associés à des statines, ils entraînent une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol. Seulement chez les patients présentant une affection athérosclérotique (la grande majorité après un syndrome coronarien aigu), un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté, par rapport à une statine en monothérapie. Le bénéfice en chiffres absolus était faible, il n'y avait aucun bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire et les études étaient de courte durée. En l'absence de davantage de données à long terme concernant leur efficacité clinique sur des critères d'évaluation forts et leur profil d'effets indésirables, la place des inhibiteurs de la PCSK9 semble pour l'instant très limitée. Un autre problème est celui de leur prix très élevé. Ils sont principalement envisagés chez certains patients présentant un risque cardio-vasculaire très fortement accru, p.ex. une hypercholestérolémie familiale [voir *Folia d'octobre 2016, Folia de juillet 2017 et Folia de février 2019*]. En monothérapie, il n'existe pas d'études avec des critères d'évaluation forts, même pas chez les patients intolérants aux statines, bien que cela figure parmi les indications du RCP.
- Des préparations à base de levure de riz rouge ou à base de pleurotes sont parfois proposées comme alternative dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Elles sont disponibles en vente libre en Belgique sous forme de compléments alimentaires. Leur effet sur les taux de cholestérol est dû à la présence de la monacolone K, une statine naturelle (lovastatine). Il est difficile de déterminer la quantité de produit actif présente dans ces préparations et leur pureté et innocuité peuvent être problématiques. Ces préparations ne sont pas une alternative à la prise en charge médicamenteuse de l'hypercholestérolémie et elles ne peuvent pas être associées aux statines vu le risque de surdosage et de toxicité musculaire [voir *Folia de juin 2014 et Folia de juin 2019*].

Grossesse et allaitement

- Etant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipidémiant pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.12.1. STATINES

Les statines inhibent la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), ce qui entraîne une diminution du LDL-cholestérol (LDL-C), du cholestérol non-HDL-C et de l'apolipoprotéine B. Les statines affectent peu le HDL-cholestérol et la Lp(a) et diminuent les triglycérides de 10-20%. Les statines exercent aussi d'autres effets «pléiotropes» sur le processus athérogène, mais l'importance relative de ces effets par rapport à l'effet hypolipémiant sur le bénéfice clinique n'est pas claire.

Positionnement

- Voir 1.12. et *Folia d'avril 2017*.
- Prévention secondaire: tous les patients présentant une maladie cardio-vasculaire documentée, quel que soit leur taux de LDL-C, doivent commencer un traitement par statine, sauf en cas de contre-indication ou d'espérance de vie courte.
- Prévention primaire: le rapport coût-efficacité est le meilleur chez les patients avec le risque cardio-vasculaire le plus élevé, tels que les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale, les patients diabétiques, les patients atteints

d'insuffisance rénale chronique ou les patients avec un risque cardio-vasculaire global accru, évalué par exemple sur base du modèle SCORE. Le KCE a développé à cet effet un outil d'aide à la décision (www.statines.kce.be) [voir *Folia de mars 2020*].

– Un effet favorable sur la morbidité et la mortalité a été démontré avec la simvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine et dans une moindre mesure avec la fluvastatine; on suppose un effet de classe. Les patients peuvent réagir très différemment à la même dose de statine. Les diverses statines diffèrent entre elles en ce qui concerne leur puissance (effet par mg). Les molécules plus puissantes (atorvastatine, rosuvastatine) produisent un effet hypocholestérolémiant plus important. Ces molécules plus puissantes entraînent plus d'effets indésirables [voir *Folia de juillet 2015*].

– La question de savoir si les statines devraient être titrées en fonction des valeurs cibles de LDL-C (approche «*treat to target*» avec traitement intensif par statine) ou si, comme dans presque toutes les études randomisées, une dose fixe devrait être administrée, fait l'objet de nombreux débats. Plusieurs études observationnelles montrent un avantage d'une titration, mais cette question n'a pas été approfondie dans des études randomisées. En prévention secondaire, dans des études randomisées comparant des doses standard de statines à un traitement intensif (statines plus puissantes et/ou doses plus élevées), un bénéfice supplémentaire limité a été observé en termes de morbidité (mais pas en termes de mortalité). Il n'existe pas d'études en prévention primaire.

– Lorsque la diminution du cholestérol est jugée insuffisante malgré la dose maximale tolérée, les statines peuvent être associées à des résines échangeuses d'anions, des fibrates, l'ézétimibe ou des inhibiteurs de la PCSK9. Un effet bénéfique supplémentaire limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec l'association ézétimibe + simvastatine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou ayant un antécédent récent de syndrome coronarien; il n'y avait toutefois pas de différence en termes de mortalité totale et cardio-vasculaire, et il convient de tenir compte du risque accru d'effets indésirables [voir *Folia de novembre 2015*]. Un effet bénéfique supplémentaire limité sur la morbidité cardio-vasculaire a également été observé avec l'association statine + inhibiteur de la PCSK9, chez des patients à très haut risque (surtout

patients en post-infarctus), sans effet sur la mortalité cardio-vasculaire [voir *Folia de juillet 2017 et Folia de février 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie.
- Prévention des maladies cardio-vasculaires.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique et augmentation des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) (RCP).
- Atorvastatine: sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, l'atorvastatine est considérée comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.
- Rosuvastatine: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Un risque plus élevé d'effets indésirables a été démontré en cas de traitement hypolipidémiant intensif [voir *Folia de juillet 2015*].
- Atteinte musculaire: myalgies, myopathie, aboutissant rarement à une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale; ce risque augmente chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale, et en cas d'association à certains autres médicaments (voir la rubrique «*Interactions*»).
- Troubles gastro-intestinaux, élévation modérée et souvent intermittente des transaminases, rarement hépatite.
- Incidence accrue de diabète de type 2.
- Rare: polyneuropathie.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Interactions

- Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association aux inhibiteurs du CYP3A4 (pour l'atorvastatine et la simvastatine) ou aux inhibiteurs du CYP2C9 (pour la fluvastatine), mais aussi en cas d'association à d'autres médicaments hypolipidémiants tels que les fibrates.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K par la fluvastatine et la rosuvastatine, et peut-être par les autres statines.
- L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La fluvastatine est un substrat du CYP2C8 et du CYP2C9 et un inhibiteur

du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La rosuvastatine est un substrat du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– En présence de symptômes pouvant suggérer une atteinte musculaire, mesurer le taux de créatine kinase (CK), et arrêter le traitement si ce taux est supérieur à 4 fois la limite supérieure des valeurs normales. Si le taux de CK ne dépasse pas 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, on peut envisager, après normalisation, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible.

– En présence de symptômes pouvant suggérer des troubles hépatiques, mesurer le taux de transaminases et arrêter le traitement si ce taux se maintient à un niveau 3 fois plus élevé que la limite supérieure des valeurs normales. On peut envisager, après normalisation, de réintroduire prudemment une autre statine et/ou d'administrer une dose plus faible.

– Éviter des doses élevées de statines chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Posologie

– Les statines se prennent de préférence le soir, étant donné que la synthèse de cholestérol a surtout lieu la nuit ; pour l'atorvastatine et la rosuvastatine, ceci est probablement moins important vu leur longue durée d'action.

– On débute par une faible dose pour tester la tolérance; après environ 4 semaines la dose peut être augmentée. Chez les patients ayant eu un syndrome coronarien aigu, il est recommandé de commencer immédiatement avec une dose élevée. Pour la discussion sur les valeurs cibles de LDL-C, voir rubrique «*Positionnement*».

– Des doses élevées de simvastatine (80 mg par jour) sont à éviter en raison du risque accru de rhabdomyolyse [voir *Folia de septembre 2011*].

Atorvastatine

Posol. 10 mg, éventuellement à augmenter jusqu'à max. 80 mg p.j. en 1 prise

ATORASAT (*Sandoz*)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic.	
98 x 80 mg	R/a/b ⊖ 23,16 €

ATORSTATINEG (EG)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic.	
30 x 10 mg	R/a/b ⊖ 9,21 €
100 x 10 mg	R/a/b ⊖ 12,75 €
30 x 20 mg	R/a/b ⊖ 11,18 €
100 x 20 mg	R/a/b ⊖ 24,28 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊖ 24,28 €
100 x 80 mg	R/a/b ⊖ 24,25 €

ATORSTATINEG (Impexco)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic.	
100 x 10 mg	R/a/b ⊖ 12,74 €
100 x 20 mg	R/a/b ⊖ 24,30 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊖ 24,30 €
(importation parallèle)	

ATORVASTATIN APOTEX (Apotex)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic.	
28 x 10 mg	R/a/b ⊖ 8,51 €
98 x 10 mg	R/a/b ⊖ 12,15 €
28 x 20 mg	R/a/b ⊖ 10,32 €

ATORVASTATINE EUROGENERICS (EG)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic.	
30 x 10 mg	R/a/b ⊖ 9,31 €
100 x 10 mg	R/a/b ⊖ 12,74 €
30 x 20 mg	R/a/b ⊖ 11,18 €
100 x 20 mg	R/a/b ⊖ 24,30 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊖ 24,30 €
100 x 80 mg	R/a/b ⊖ 24,25 €

ATORVASTATINE MYLAN (Mylan)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic. (séc.)	
28 x 10 mg	R/a/b ⊖ 9,00 €
84 x 10 mg	R/a/b ⊖ 12,68 €
28 x 20 mg	R/a/b ⊖ 10,75 €
84 x 20 mg	R/a/b ⊖ 21,19 €
84 x 40 mg	R/a/b ⊖ 21,19 €
98 x 80 mg	R/a/b ⊖ 23,16 €

ATORVASTATINE TEVA (Teva)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic.	
30 x 10 mg	R/a/b ⊖ 9,00 €
100 x 10 mg	R/a/b ⊖ 12,72 €
30 x 20 mg	R/a/b ⊖ 10,99 €
100 x 20 mg	R/a/b ⊖ 23,45 €
30 x 40 mg	R/a/b ⊖ 10,99 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊖ 23,45 €
30 x 80 mg	R/a/b ⊖ 10,99 €
100 x 80 mg	R/a/b ⊖ 23,45 €

ATORVASTATINE TEVA (Impexco)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic.	
100 x 20 mg	R/a/b ⊖ 23,45 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊖ 23,45 €
(importation parallèle)	

ATORVASTATIN KRKA (KRKA)

atorvastatine (calcium)	
compr. pellic.	
28 x 10 mg	R/a/b ⊖ 8,51 €
98 x 10 mg	R/a/b ⊖ 12,15 €
28 x 20 mg	R/a/b ⊖ 10,32 €
98 x 20 mg	R/a/b ⊖ 22,91 €
30 x 40 mg	R/a/b ⊖ 10,87 €
98 x 40 mg	R/a/b ⊖ 23,00 €
30 x 80 mg	R/a/b ⊖ 10,99 €
100 x 80 mg	R/a/b ⊖ 23,45 €

ATORVASTATIN SANDOZ (Sandoz)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	9,00 €
98 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	12,58 €
100 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	12,75 €
28 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	10,75 €
98 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	23,16 €
100 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	23,50 €
compr. pellic. (séc. en 4)		
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	23,16 €
100 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	23,50 €

LIPITOR (Upjohn)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
28 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	9,00 €
84 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	13,85 €
28 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	10,60 €
84 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	23,43 €
84 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	23,43 €
98 x 80 mg	R/a ₁ b ⊖	23,70 €
compr. à croquer		
30 x 10 mg	R/	36,36 €

LIPITOR (Impexeco)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
84 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	14,81 €
84 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	23,72 €
84 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	23,72 €
(importation parallèle)		

LIPITOR (PI-Pharma)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
84 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	14,81 €
84 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	23,72 €
84 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	23,72 €
98 x 80 mg	R/a ₁ b ⊖	23,70 €
(importation parallèle)		

TOTALIP (Upjohn)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
30 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	9,31 €
100 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	12,75 €
30 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	11,18 €
100 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	24,30 €
100 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	24,30 €
100 x 80 mg	R/a ₁ b ⊖	24,27 €

TOTALIP (Impexeco)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
100 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	24,30 €
(importation parallèle)		

TOTALIP (PI-Pharma)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
100 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	12,75 €
100 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	24,30 €
100 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	24,30 €
100 x 80 mg	R/a ₁ b ⊖	24,27 €
(importation parallèle)		

Fluvastatine

Posol. 40 mg p.j. en 1 prise (max. 80 mg p.j. en 2 prises; en 1 prise pour lib. prolongée)
--

LESCOL (Novartis Pharma)

fluvastatine (sodium)		
compr. lib. prol. Exel		
98 x 80 mg	R/a ₁ b ⊖	23,69 €

Pravastatine

Posol. 10 à 40 mg p.j. en 1 prise

PRAREDUCT (Daiichi Sankyo) Ⓢ

pravastatine, sodium		
compr. (séc.)		
28 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	8,88 €
98 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	18,71 €
28 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	17,37 €
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	32,51 €

PRAVASOR (SMB) Ⓢ

pravastatine, sodium		
compr. enr. (séc.)		
28 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	17,29 €
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	30,59 €

PRAVASTATINE APOTEX (Apotex) Ⓢ

pravastatine, sodium		
compr. (séc.)		
98 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	17,41 €
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	30,56 €

PRAVASTATINE EG (EG) Ⓢ

pravastatine, sodium		
compr. pellic. (séc.)		
98 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	18,71 €
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	32,51 €

PRAVASTATINE EG (PI-Pharma) Ⓢ

pravastatine, sodium		
compr. pellic. (séc.)		
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	32,51 €
(importation parallèle)		

PRAVASTATINE MYLAN PHARMA (Mylan) Ⓢ

pravastatine, sodium		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	8,18 €
98 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	18,71 €
28 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	16,99 €
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	32,51 €

PRAVASTATINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

pravastatine, sodium		
compr. (séc.)		
28 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	8,65 €
98 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	18,71 €
28 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	17,27 €
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	32,51 €

PRAVASTATINE TEVA (Teva) Ⓢ

pravastatine, sodium		
compr. (séc.)		
98 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	17,44 €
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	30,59 €








Rosuvastatine

Posol. 5 à 10 mg, éventuellement à augmenter jusqu'à max. 40 mg p.j. en 1 prise









CRESTOR (AstraZeneca) Ⓢ

rosuvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/a ₁ b ⊖	8,97 €
28 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	10,59 €
98 x 10 mg	R/a ₁ b ⊖	22,85 €
28 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	10,57 €
98 x 20 mg	R/a ₁ b ⊖	23,16 €
28 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	10,57 €
98 x 40 mg	R/a ₁ b ⊖	23,70 €









ROSUVASTATIN AB (Aurabindo) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/ 	⊖	8,60 €
28 x 10 mg	R/ 	⊖	10,04 €
98 x 10 mg	R/ 	⊖	21,86 €
28 x 20 mg	R/ 	⊖	10,22 €
98 x 20 mg	R/ 	⊖	22,08 €
28 x 40 mg	R/ 	⊖	10,22 €
98 x 40 mg	R/ 	⊖	22,55 €













ROSUVASTATINE EG (EG) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/ 	⊖	9,11 €
100 x 5 mg	R/ 	⊖	13,30 €
30 x 10 mg	R/ 	⊖	10,75 €
100 x 10 mg	R/ 	⊖	22,31 €
30 x 20 mg	R/ 	⊖	10,75 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	22,64 €
30 x 40 mg	R/ 	⊖	10,75 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	23,15 €






ROSUVASTATINE MYLAN (Mylan) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/ 	⊖	8,67 €
98 x 5 mg	R/ 	⊖	13,32 €
28 x 10 mg	R/ 	⊖	10,24 €
98 x 10 mg	R/ 	⊖	22,19 €
28 x 20 mg	R/ 	⊖	10,23 €
98 x 20 mg	R/ 	⊖	22,51 €
28 x 40 mg	R/ 	⊖	10,23 €
98 x 40 mg	R/ 	⊖	23,03 €












ROSUVASTATINE TEVA (Teva) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/ 	⊖	9,30 €
100 x 5 mg	R/ 	⊖	13,30 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 10 mg	R/ 	⊖	10,81 €
100 x 10 mg	R/ 	⊖	22,31 €
100 x 10 mg	R/ 	⊖	22,31 €
compr. pellic.			
100 x 15 mg	R/ 	⊖	22,47 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 20 mg	R/ 	⊖	10,99 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	22,64 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	22,64 €
compr. pellic.			
100 x 30 mg	R/ 	⊖	22,89 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 40 mg	R/ 	⊖	10,99 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	23,15 €
(les conditionnements de 100 x 10 mg et 100 x 20 mg sont disponibles en blister et en flacon)			

ROSUVASTATIN KRKA (KRKA) 


rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/ 	⊖	8,91 €
30 x 10 mg	R/ 	⊖	10,25 €
100 x 10 mg	R/ 	⊖	23,18 €
30 x 20 mg	R/ 	⊖	10,99 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	23,50 €



ROSUVASTATIN SANDOZ (Sandoz) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/ 	⊖	8,97 €
98 x 5 mg	R/ 	⊖	13,32 €
28 x 10 mg	R/ 	⊖	10,23 €
98 x 10 mg	R/ 	⊖	22,85 €
100 x 10 mg	R/ 	⊖	23,18 €
28 x 20 mg	R/ 	⊖	10,57 €
98 x 20 mg	R/ 	⊖	23,16 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	23,50 €
28 x 40 mg	R/ 	⊖	10,57 €
98 x 40 mg	R/ 	⊖	23,70 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	24,27 €

Simvastatine

Posol. 10 à 20 mg, éventuellement à augmenter jusqu'à 40 mg p.j. en 1 prise

CHOLEMED (Amophar) 

simvastatine			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/		9,57 €
84 x 20 mg	R/ 	⊖	13,85 €
28 x 40 mg	R/		11,66 €
98 x 40 mg	R/ 	⊖	20,63 €

SIMVASTATINE APOTEX (Apotex) 

simvastatine			
compr. pellic.			
30 x 20 mg	R/ 	⊖	9,17 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	15,14 €
30 x 40 mg	R/ 	⊖	10,87 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	19,61 €





SIMVASTATINE EG (EG) 

simvastatine			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 20 mg	R/ 	⊖	9,69 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	15,24 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	15,24 €
30 x 40 mg	R/ 	⊖	11,55 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	20,98 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	20,98 €
(les conditionnements de 100 x 20 mg et 100 x 40 mg sont disponibles en blister et en pilulier)			






SIMVASTATINE EG (PI-Pharma) 

simvastatine			
compr. pellic. (séc.)			
84 x 20 mg	R/ 	⊖	13,70 €
98 x 40 mg	R/ 	⊖	19,56 €
(importation parallèle)			






SIMVASTATINE MYLAN (Mylan) 

simvastatine			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/ 	⊖	9,35 €
84 x 20 mg	R/ 	⊖	13,48 €
56 x 40 mg	R/ 	⊖	11,10 €
98 x 40 mg	R/ 	⊖	19,35 €



SIMVASTATINE TEVA (Teva) 

simvastatine			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 20 mg	R/ 	⊖	9,21 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	15,24 €
30 x 40 mg	R/ 	⊖	10,92 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	20,98 €
100 x 80 mg	R/ 	⊖	57,46 €



SIMVASTATIN SANDOZ (Sandoz) 

simvastatine			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 20 mg	R/ 	⊖	9,69 €
100 x 20 mg	R/ 	⊖	15,24 €
30 x 40 mg	R/ 	⊖	11,55 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	20,98 €
100 x 80 mg	R/ 	⊖	62,07 €

SIMVASTATIN SANDOZ (Impexco) 

simvastatine			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 20 mg	R/ 	⊖	15,24 €
100 x 40 mg	R/ 	⊖	19,85 €
(importation parallèle)			

ZOCOR (MSD) 

simvastatine			
compr. pellic.			
84 x 20 mg	R/ 	⊖	13,85 €
98 x 40 mg	R/ 	⊖	20,63 €

1.12.2. FIBRATES

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- α ; ils modulent l'expression génique de différentes enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique. Les fibrates font baisser plus fortement les triglycérides que les statines. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol diminuent aussi dans une moindre mesure, tandis que le HDL-cholestérol augmente.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale n'a été démontré avec les fibrates disponibles en Belgique.
- Plusieurs études observationnelles suggèrent qu'un taux de triglycérides à jeun > 150 mg/dl augmente le risque cardio-vasculaire, mais il n'est pas prouvé qu'une réduction de l'hypertriglycéridémie par des médicaments ait un effet positif sur les maladies cardio-vasculaires.
- Les fibrates sont utilisés sans grande preuve dans la prévention de la pancréatite chez les personnes présentant un taux très élevé de triglycérides (> 500-1000 mg/dl à jeun). Cette indication n'est pas reprise dans les RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie chez les patients chez qui un traitement médicamenteux est indiqué et qui ne supportent pas les statines.
- Hypertriglycéridémie: en cas d'échec des mesures diététiques.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).
- Maladies de la vésicule biliaire, calculs biliaires inclus.
- Ciprofibrate, fénofibrate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, atteinte hépatique, lithiase biliaire, pancréatite.
- Myalgies, surtout en cas d'association à une statine ou en cas d'insuffisance rénale.
- Augmentation de la créatinine et de l'homocystéine.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des sulfamidés hypoglycémifiants.

- Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association à une statine.

Bézafibrate

Posol. 600 mg p.j. en 3 prises; pour lib. prolongée 400 mg p.j. en 1 prise

CEDUR (Aurobindo)  
bézafibrate
compr. pellic.
60 x 200 mg R/b![†] ○ 10,55 €

EULITOP (Aurobindo)  
bézafibrate
compr. lib. prol.
30 x 400 mg R/b![†] ○ 10,55 €



Ciprofibrate



Posol. 100 mg p.j. en 1 prise

HYPERLIPEN (Sanofi Belgium)  
ciprofibrate
gél.
30 x 100 mg R/b![†] ⊖ 9,56 €



Fénofibrate



Posol. 200 mg p.j. en 1 prise

FENOFIBRAAT EG (EG)  
fénofibrate (micronisé)
gél.
90 x 200 mg R/b![†] ⊖ 13,93 €

FENOGAL (SMB)  
fénofibrate
gél. Lidose
30 x 200 mg R/b![†] ⊖ 8,11 €
98 x 200 mg R/b![†] ⊖ 13,26 €
30 x 267 mg R/b![†] ⊖ 8,94 €
90 x 267 mg R/b![†] ⊖ 17,62 €

FENOSUP (SMB)  
fénofibrate
gél. Lidose
60 x 160 mg R/b![†] ⊖ 13,67 €

LIPANTHYL (Mylan EPD)  
fénofibrate (micronisé)
gél.
90 x 67 mg R/b![†] ⊖ 10,77 €

LIPANTHYLNANO (Mylan EPD)  
fénofibrate (nanoparticules)
compr. pellic.
30 x 145 mg R/b![†] ⊖ 11,44 €
90 x 145 mg R/b![†] ⊖ 20,70 €

1.12.3. RÉSINES ÉCHANGEUSES D'ANIONS

Les résines échangeuses de d'anions lient les sels biliaires dans l'intestin et interrompent ainsi leur cycle entéro-hépatique, ce qui entraîne une diminution des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Chez certains patients, on constate une augmentation des taux plasmatiques des triglycérides.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Il existe des données limitées provenant d'études cliniques plus anciennes, dans lesquelles il a été démontré que les résines échangeuses d'anions réduisaient la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires, mais ces médicaments ne sont plus utilisés en raison de leurs nombreux effets indésirables et de la disponibilité d'alternatives.

Indications (synthèse du RCP)

- Dyslipidémie chez les patients chez qui un traitement médicamenteux est indiqué et qui ne supportent pas les statines.
- Prurit consécutif à un ictère par cholestase.
- Diarrhée par malabsorption des sels biliaires.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, très souvent constipation).
- Déficience en vitamines liposolubles, en acide folique, en calcium et en fer en cas d'usage prolongé de doses élevées.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Interactions

- Fixation de certains médicaments, entre autres les glycosides digitaliques, les antagonistes de la vitamine K, la lévothyroxine, l'éthinylestradiol, les fibrates et les statines, sur les résines échangeuses d'anions: ces médicaments doivent donc être pris au moins une heure avant, ou quatre heures après la prise des résines échangeuses d'anions.

Administration et posologie

- Les résines échangeuses d'anions sont disponibles sous forme de poudre devant être mise dans un liquide.
- Elles doivent être prises avant ou pendant le repas, avec beaucoup de liquide, de préférence le matin.
- La dose doit être augmentée progressivement.

Colestipol

Posol. 5 g p.j., augmenter progressivement jusqu'à 30 g p.j. en 3 prises

COLESTID (Pfizer)

colestipol, chlorhydrate
susp. (gran., sachet)
50 x 5 g

R/a/b! O 23,97 €

Colestyramine

Posol. 8 g p.j., augmenter progressivement jusqu'à 16 g p.j. en 2 prises

QUESTRAN (Eurocept)

colestyramine
susp. (pdr, sachet)
50 x 4 g

R/a/b! O 25,34 €

1.12.4. ACIPIMOX

L'acipimox est chimiquement apparenté à l'acide nicotinique; il réduit les taux sériques de triglycérides; les taux de LDL-cholestérol sont diminués dans une moindre mesure, et les taux de HDL-cholestérol sont augmentés. L'acipimox n'est plus disponible en Belgique depuis novembre 2020.

Positionnement

- Voir 1.12.
- L'acipimox a un effet limité sur la morbidité cardio-vasculaire mais pas d'effet avéré sur la mortalité cardio-vasculaire et totale.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, chez des patients ne répondant pas suffisamment à d'autres traitements.

Contre-indications

- Ulcère gastro-duodéal actif.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, prurit, éruption cutanée au début du traitement, troubles gastro-intestinaux.
- Rare: anaphylaxie, aussi dès la première prise.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Précautions particulières

- Contrôler la glycémie chez les patients diabétiques de type 2, et si nécessaire, augmenter les doses du traitement hypoglycémiant.

La spécialité Olbetam® n'est plus commercialisée depuis novembre 2020.

1.12.5. ÉZÉTİMIBE

L'ézétimibe inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol, ce qui entraîne une diminution des taux de cholestérol total et du LDL-cholestérol. Il n'a que peu d'effet sur les triglycérides et sur le HDL-cholestérol.

Positionnement

– Voir 1.12.
 – L'ézétimibe, en association avec une statine, a un effet limité sur la morbidité cardio-vasculaire chez certains patients à risque, mais pas d'effet avéré sur la mortalité cardio-vasculaire et totale.

Indications (synthèse du RCP)

– Dyslipidémie: en monothérapie, chez les patients chez qui un traitement médicamenteux est indiqué et qui ne supportent pas les statines; en association à une statine, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du cholestérol total ou du LDL-cholestérol que celle obtenue avec la dose maximale tolérée de la statine.
 – Prévention secondaire des événements cardio-vasculaires chez les patients avec un antécédent d'accident coronarien aigu, déjà traités ou non par une statine.

Contre-indications

– Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
 – Atteinte musculaire avec rarement (surtout en association avec une statine) une rhabdomyolyse [voir *Folia d'avril 2005*].

Grossesse et allaitement

– Voir 1.12.

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

EZETIMIBE APOTEX (Apotex)

ézétimibe compr.			
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	18,73 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	39,74 €

EZETIMIBE EG (EG)

ézétimibe compr.			
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	40,75 €

EZETIMIBE KRKA (KRKA)

ézétimibe compr.			
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	18,76 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	41,66 €

EZETIMIBE MYLAN (Mylan)

ézétimibe compr.			
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	42,36 €

EZETIMIBE SANDOZ (Sandoz)

ézétimibe compr.			
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	18,76 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	41,66 €

EZETIMIBE TEVA (Teva)

ézétimibe compr.			
30 x 10 mg	R/a!b	⊖	19,78 €
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	42,36 €

EZETROL (MSD)

ézétimibe compr.			
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	41,66 €

EZGAL (SMB)

ézétimibe compr. enr. (séc.)			
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	41,66 €

1.12.6. ACIDES GRAS OMÉGA-3

Des doses élevées d'acides gras oméga-3 (> 2 g/jour) abaissent les taux de VLDL et de triglycérides en diminuant la synthèse hépatique des triglycérides.

Positionnement

– Voir 1.12.
 – Quelques études anciennes montraient un effet limité en prévention secondaire, mais des études plus récentes ne montrent aucun bénéfice. Un bénéfice potentiel est toutefois suggéré dans une étude portant sur un dérivé de l'acide eicosapentaénoïque à forte dose, non disponible en Belgique [voir *Folia de septembre 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

– La spécialité à base d'acides gras oméga-3 est proposée dans certaines formes d'hypertriglycéridémie.

Effets indésirables

– Dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux, augmentation modérée des enzymes hépatiques.
 – Rare: éruption cutanée, urticaire, saignements.

Interactions

– Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec des doses élevées d'acides gras oméga-3.

Grossesse et allaitement

– Voir 1.12.

Posol. 2 à 4 g p.j.

OMACOR (Mylan EPD)

acides gras oméga-3 (esters éthyliques) (incluant l'acide eicosapentaénoïque EPA et l'acide docosahexaénoïque DHA)			
caps. molle			
28 x 1 g	R/		32,46 €

1.12.7. INHIBITEURS DE LA PCSK9

L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux se liant à une protéine qui régule le métabolisme des récepteurs LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs disponibles.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Il n'existe pas d'études avec critères d'évaluation forts en monothérapie chez les patients intolérants aux statines, même si cela a été admis comme indication dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association à une statine, seule ou avec d'autres hypolipidémifiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémifiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Prévention cardio-vasculaire chez les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse avérée:
 - en association à une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans d'autres hypolipidémifiants;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémifiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Évolocumab: aussi hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres hypolipidémifiants.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Symptômes des voies respiratoires supérieures et syndrome pseudo-grip-pal.
- Myalgies ou arthralgies (rare).
- Rarement formation d'anticorps (neutralisants); la signification clinique à long terme n'est pas claire.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Alirocumab

Posol. 75 à 150 mg en 1 injection toutes les deux semaines

PRALUENT (Sanofi Belgium)

alirocumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]		
2 x 75 mg/1 ml	R/a! O	603,20 €
6 x 75 mg/1 ml	R/a! O	1.434,25 €
2 x 150 mg/1 ml	R/a! O	603,20 €
6 x 150 mg/1 ml	R/a! O	1.434,25 €

Évolocumab

Posol. 140 mg en 1 injection toutes les deux semaines ou 420 mg en trois injections dans un délai de 30 minutes 1 x par mois

REPATHA (Amgen)

évolocumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. Sureclick [stylo prérempli]		
6 x 140 mg/1 ml	R/a! O	1.259,59 €

1.12.8. ASSOCIATIONS

Positionnement

- Voir 1.12. pour le positionnement des différents médicaments en monothérapie.
- Ézétimibe + statine: l'ajout d'ézétimibe à la simvastatine diminue légèrement la morbidité cardio-vasculaire, par rapport à la simvastatine en monothérapie, chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients avec un syndrome coronarien récent. Il n'y a aucun effet prouvé sur la mortalité totale ou cardio-vasculaire. On ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité) en ce qui concerne l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine ou à la rosuvastatine.
- Fibrate + statine: rien ne prouve la supériorité de cette association en termes de réduction de la morbidité ou de la mortalité cardio-vasculaire, par rapport à la statine en monothérapie.

Indications (synthèse du RCP)

- Ézétimibe + statine:
 - hypercholestérolémie chez les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé chez qui on vise une diminution plus prononcée du cholestérol total ou du LDL-cholestérol par rapport à celle obtenue avec la dose maximale tolérée d'une statine seule.
 - prévention secondaire des événements cardio-vasculaires chez les patients avec un antécédent d'accident coronarien aigu, déjà traités ou non par une statine.
- Fénofibrate + pravastatine: hyperlipidémie mixte chez des patients chez qui le LDL-cholestérol est bien contrôlé par une statine en monothérapie, et chez

qui on cherche à atteindre une diminution des taux de triglycérides et une augmentation du HDL-cholestérol.

Contre-indications

- Celles de chaque substance: voir 1.12.1., 1.12.2. et 1.12.5..
- Insuffisance hépatique (RCP).
- Pravastatine + fénofibrate: également insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Ceux de chaque substance: voir 1.12.1., 1.12.2. et 1.12.5.
- Risque accru de toxicité musculaire lors de l'association de l'ézétimibe ou d'un fibrate à une statine.

ATOZET (MSD)

ézétimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 10 mg
compr. pellic.
90 R/a!b! O 129,01 €

ézétimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 20 mg
compr. pellic.
90 R/a!b! O 138,43 €

ézétimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 40 mg
compr. pellic.
90 R/a!b! O 138,43 €

ézétimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 80 mg
compr. pellic.
90 R/a!b! O 138,43 €

Posol. 1 compr. 10/10, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/80 p.j. en 1 prise

EZETIMIBE / ROSUVASTATINE TEVA (Teva)

ézétimibe 10 mg
rosuvastatine (calcium) 5 mg
compr.
30 R/a!b O 23,22 €
100 R/a!b O 46,62 €

ézétimibe 10 mg
rosuvastatine (calcium) 10 mg
compr.
100 R/a!b O 58,59 €

ézétimibe 10 mg
rosuvastatine (calcium) 20 mg
compr.
100 R/a!b O 58,59 €

Posol. 1 compr. 5/10 à 10/10, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 40/10 p.j. en 1 prise

EZETIMIBE / SIMVASTATINE EG (EG)

ézétimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
compr.
100 R/a!b O 44,76 €

ézétimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
compr.
100 R/a!b O 44,76 €

ézétimibe 10 mg
simvastatine 80 mg
compr.
100 R/a!b O 58,53 €

Posol. 1 compr. 10/10 à 10/20, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/40 p.j. en 1 prise

EZETIMIBE / SIMVASTATINE MYLAN (Mylan)

ézétimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
compr.
98 R/a!b O 43,99 €

ézétimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
compr.
98 R/a!b O 43,99 €

ézétimibe 10 mg
simvastatine 80 mg
compr.
98 R/a!b O 57,48 €

Posol. 1 compr. 10/10 à 10/20, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/40 p.j. en 1 prise

EZETIMIBE / SIMVASTATINE TEVA (Teva)

ézétimibe 10 mg
simvastatine 10 mg
compr.
30 R/a!b O 18,73 €
100 R/a!b O 48,15 €

ézétimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
compr.
30 R/a!b O 18,73 €
100 R/a!b O 44,76 €

ézétimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
compr.
30 R/a!b O 18,69 €
100 R/a!b O 44,76 €

ézétimibe 10 mg
simvastatine 80 mg
compr.
100 R/a!b O 58,53 €

Posol. 1 compr. 10/10 à 10/20, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/40 p.j. en 1 prise


EZETIMIBE / SIMVASTATIN KRKA (KRKA)

ézétimibe 10 mg
simvastatine 10 mg
compr.
98 R/a!b O 48,60 €

ézétimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
compr.
98 R/a!b O 40,70 €


ézétimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
compr.
98 R/a!b O 40,70 €

Posol. 1 compr. 10/10 à 10/20, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/40 p.j. en 1 prise

INEGY (MSD) 

ézétimibe 10 mg simvastatine 20 mg compr. 98	R/a!b ○	47,31 €
ézétimibe 10 mg simvastatine 40 mg compr. 98	R/a!b ○	47,22 €
ézétimibe 10 mg simvastatine 80 mg compr. 98	R/a!b ⊖	57,48 €

Posol. 1 compr. 10/10 à 10/20, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/40 p.j. en 1 prise

MYROSOR (Mylan EPD) 


rosuvastatine (calcium) 10 mg ézétimibe 10 mg compr. pellic. 30	R/a!b ⊖	25,43 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €
rosuvastatine (calcium) 20 mg ézétimibe 10 mg compr. pellic. 30	R/a!b ⊖	25,64 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €

Posol. 1 compr. 5/10 à 10/10, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 40/10 p.j. en 1 prise

PRAVAFENIX (SMB) 

pravastatine, sodium 40 mg fénofibrate 160 mg gél. 30	R/b! ⊖	20,31 €
90	R/b! ⊖	39,88 €

Posol. 1 gél. p.j.

SIMVAZET (Apotex) 

ézétimibe 10 mg simvastatine 20 mg compr. 98	R/a!b ⊖	39,74 €
ézétimibe 10 mg simvastatine 40 mg compr. 98	R/a!b ⊖	39,74 €

Posol. 1 compr. 10/10 à 10/20, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/40 p.j. en 1 prise

SUVEZEN (Sanofi Belgium) 

rosuvastatine (calcium) 10 mg ézétimibe 10 mg compr. pellic. 30	R/a!b ⊖	25,43 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €
rosuvastatine (calcium) 20 mg ézétimibe 10 mg compr. pellic. 30	R/a!b ⊖	25,64 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €
rosuvastatine (calcium) 40 mg ézétimibe 10 mg compr. pellic. 30	R/a!b ⊖	25,64 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €

Posol. 1 compr. 5/10 à 10/10, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 40/10 p.j. en 1 prise

1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire

- L'ambrisentan, le bosentan et le macitentan sont des antagonistes des récepteurs de l'endothéline.
- Le sildénafil et le tadalafil sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. Le sildénafil et le tadalafil sont aussi utilisés dans les problèmes d'érection (voir 7.3.1.).
- L'époprosténol (voir 2.1.1.4.) est une prostaglandine naturelle.
- Le riociguat stimule la guanylate cyclase.
- Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline.
- L'iloprost, un analogue synthétique de la prostaglandine, est retiré du marché depuis septembre 2020.

Positionnement

- Ces médicaments sont utilisés en monothérapie ou en association entre eux dans certaines formes d'hypertension pulmonaire.

Contre-indications

- Ambrisentan: fibrose pulmonaire idiopathique, **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Bosentan: **grossesse**, insuffisance hépatique (RCP).
- Macitentan: **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Riociguat: utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ou de dérivés nitrés, pneumonie interstitielle idiopathique, **grossesse**, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sélexipag: affection coronarienne sévère, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral récent, insuffisance cardiaque, arythmies sévères, valvulopathie.
- Sildénafil et tadalafil: voir 7.3.1.

Effets indésirables

- Ambrisentan, bosentan et macitentan: élévation des enzymes hépatiques et toxicité hépatique, anémie, œdème, bouffées de chaleur, congestion nasale.
- Epoprosténol: voir 2.1.1.4.
- Iloprost: saignements, hypotension, toux, céphalées.
- Riociguat: céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, œdème.
- Sélexipag: céphalées, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur.
- Sildénafil et tadalafil: voir 7.3.1.

Grossesse et allaitement

- **L'ambrisentan, le bosentan, le macitentan et le riociguat sont contre-indiqués pendant la grossesse (tératogénicité chez l'animal) et pendant la période d'allaitement.**
- On ne dispose pas de suffisamment de données concernant le profil d'innocuité du sélexipag, du sildénafil et du tadalafil pendant la grossesse et l'allaitement; pour des raisons de sécurité, leur utilisation est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement dans les RCP.

Interactions

- L'ambrisentan est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Le bosentan est un substrat et inducteur du CYP3A4 et un inducteur du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) avec entre autres: diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K; en association au glibenclamide, augmentation du risque de toxicité hépatique.
- Le macitentan est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Riociguat: l'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypotension.
- Le riociguat est un substrat du CYP2C8, du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Le sélexipag est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Sildénafil et tadalafil, voir 7.3.1.

Ambrisentan

AMBRISENTAN SANDOZ (Sandoz) ▽

ambrisentan compr. pellic. 30 x 5 mg	U.H.	[1.018 €]
30 x 10 mg	U.H.	[1.018 €]

VOLIBRIS (GSK) ▽

ambrisentan compr. pellic. 30 x 5 mg	U.H.	[2.658 €]
30 x 10 mg	U.H.	[2.658 €]

VOLIBRIS (Abacus) ▽

ambrisentan compr. pellic. 30 x 5 mg (distribution parallèle)	U.H.	[2.658 €]
--	------	-----------

Bosentan

BOSENTAN ACCORD (Accord) ▽

bosentan compr. pellic. 56 x 62,5 mg	U.H.	[821 €]
--	------	---------

BOSENTAN SANDOZ (Sandoz)

bosentan compr. pellic. 56 x 62,5 mg	U.H.	[821 €]
56 x 125 mg	U.H.	[1.019 €]

BOSENTAN TEVA (Teva) ▽

bosentan compr. pellic. 56 x 62,5 mg	U.H.	[821 €]
56 x 125 mg	U.H.	[1.019 €]

TRACLEER (Janssen-Cilag)

bosentan compr. pellic. 56 x 62,5 mg	U.H.	[785 €]
56 x 125 mg	U.H.	[974 €]

Iloprost

La spécialité Ventavis® n'est plus commercialisée depuis septembre 2020.

Macitentan

OPSUMIT (Janssen-Cilag) ▽

macitentan compr. pellic. 30 x 10 mg (médicament orphelin)	U.H.	[2.658 €]
---	------	-----------

OPSUMIT (Abacus) ▽

macitentan compr. pellic. 30 x 10 mg	U.H.	[2.658 €]
--	------	-----------

(médicament orphelin; distribution parallèle)

Riociguat

ADEMPAS (MSD) ⚠

riociguat compr. pellic. 42 x 0,5 mg	U.H.	[1.233 €]
42 x 1 mg	U.H.	[1.233 €]
42 x 1,5 mg	U.H.	[1.233 €]
42 x 2 mg	U.H.	[1.233 €]
42 x 2,5 mg (médicament orphelin)	U.H.	[1.233 €]

Sélexipag

UPTRAVI (Janssen-Cilag) ▼ ▽

sélexipag compr. pellic. 60 x 200 µg	U.H.	[3.505 €]
60 x 400 µg	U.H.	[3.505 €]
60 x 600 µg	U.H.	[3.505 €]
60 x 800 µg	U.H.	[3.505 €]
60 x 1.000 µg	U.H.	[3.505 €]
60 x 1.200 µg	U.H.	[3.505 €]
60 x 1.400 µg	U.H.	[3.505 €]
60 x 1.600 µg	U.H.	[3.505 €]

Sildénafil

BALCOGA (Sandoz)

sildénafil (citrate) compr. pellic. 90 x 20 mg	U.H.	[195 €]
--	------	---------

REVATIO (Upjohn) ▽

sildénafil (citrate) compr. pellic. 90 x 20 mg	U.H.	[200 €]
sirop susp. (pdr) 125 ml 10 mg/1 ml	U.H.	[257 €]

SILDENAFIL TEVA (Teva)

sildénafil (citrate) compr. pellic. 90 x 20 mg	U.H.	[195 €]
--	------	---------

Tadalafil

ADCIRCA (Eli Lilly) ⚠

tadalafil compr. pellic. 56 x 20 mg	U.H.	[565 €]
---	------	---------

1.14. Alprostadil

L'alprostadil est une prostaglandine E₁.

Positionnement

– L'alprostadil est utilisé pour rouvrir ou maintenir l'ouverture du canal artériel chez les nouveau-nés atteints de certaines anomalies cardiaques. Une autre spécialité à base d'alprostadil, destinée à l'administration intracaverneuse dans les troubles de l'érection, est mentionnée au chapitre 7.3.3.

Contre-indications

– Alprostadil: nouveau-nés atteints du syndrome de détresse respiratoire (maladie des membranes hyalines).

PROSTIN VR (Pfizer)

alprostadil
sol. inj./perf. i.v./i.artér. [amp.]
1 x 0,5 mg/1 ml U.H. [71 €]

1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel

Positionnement

– L'ibuprofène et l'indométacine sont utilisés en perfusion pour fermer un canal artériel ouvert persistant. Il n'existe plus de spécialité injectable à base d'indométacine.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère (RCP).

Ibuprofène

PEDEA (Orphan Europe) (4)

ibuprofène
sol. perf. i.v. [amp.]
4 x 10 mg/2 ml U.H. [404 €]

1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

Positionnement

– De telles associations fixes ne permettent pas d'adapter individuellement la dose des différents principes actifs, mais elles facilitent probablement l'observance thérapeutique. Il n'est pas prouvé que ceci donne de meilleurs résultats qu'un traitement individuel principaux des facteurs de risque [voir *Folia de novembre 2019*]. De plus, il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires chez les patients contrôlés avec chacun des composants individuels.
- Atorvastatine + péridopril: prise en charge du risque cardio-vasculaire de l'adulte déjà contrôlé avec chacun des composants individuels.
- Atorvastatine + péridopril + amlodipine: hypertension artérielle et/ou maladie coronarienne stable (angine de poitrine stable, post-infarctus) chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlé avec chacun des composants individuels.

Contre-indications


- Voir 1.6., 1.7.1., 1.12.1. et 2.1.1.1.
- Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Atorvastatine + péridopril + amlodipine: insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 1.6., 1.7.1., 1.12.1. et 2.1.1.1.

Posologie


- La posologie n'est pas mentionnée ci-dessous; pour tous ces produits, la dose journalière est administrée en une seule prise.

LIPERCOSYL (Servier) 

atorvastatine (calcium) 10 mg			
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
gél.			
30	R/b	⊖	17,24 €
90	R/b	⊖	32,90 €
atorvastatine (calcium) 10 mg			
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
gél.			
30	R/b	⊖	21,32 €
90	R/b	⊖	49,06 €
atorvastatine (calcium) 20 mg			
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
gél.			
30	R/b	⊖	19,11 €
90	R/b	⊖	41,87 €
atorvastatine (calcium) 20 mg			
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
gél.			
30	R/b	⊖	23,03 €
90	R/b	⊖	58,01 €
atorvastatine (calcium) 40 mg			
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
gél.			
30	R/b	⊖	18,75 €
90	R/b	⊖	41,87 €
atorvastatine (calcium) 40 mg			
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
gél.			
30	R/b	⊖	22,72 €
90	R/b	⊖	58,01 €

LIPERTANCE (Servier) 

atorvastatine (calcium) 10 mg			
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	16,63 €
90	R/b	⊖	38,47 €
atorvastatine (calcium) 20 mg			
périndopril, arginine 5 mg			
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	20,89 €
90	R/b	⊖	48,24 €
atorvastatine (calcium) 20 mg			
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 5 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	26,56 €
90	R/b	⊖	64,40 €
atorvastatine (calcium) 20 mg			
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	29,68 €
90	R/b	⊖	75,76 €
atorvastatine (calcium) 40 mg			
périndopril, arginine 10 mg			
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (bésilate) 10 mg			
compr. pellic.			
30	R/b	⊖	29,90 €
90	R/b	⊖	76,45 €

TRINOMIA (Therabel) 

acide acétylsalicylique 100 mg			
atorvastatine (calcium) 20 mg			
ramipril 2,5 mg			
gél.			
98	R/b	○	33,43 €
acide acétylsalicylique 100 mg			
atorvastatine (calcium) 20 mg			
ramipril 5 mg			
gél.			
98	R/b	○	38,23 €
acide acétylsalicylique 100 mg			
atorvastatine (calcium) 20 mg			
ramipril 10 mg			
gél.			
98	R/b	○	48,17 €
acide acétylsalicylique 100 mg			
atorvastatine (calcium) 40 mg			
ramipril 2,5 mg			
gél.			
98	R/b	○	33,43 €
acide acétylsalicylique 100 mg			
atorvastatine (calcium) 40 mg			
ramipril 5 mg			
gél.			
98	R/b	○	38,23 €
acide acétylsalicylique 100 mg			
atorvastatine (calcium) 40 mg			
ramipril 10 mg			
gél.			
98	R/b	○	48,17 €

2. Sang et coagulation

- 2.1. Antithrombotiques
- 2.2. Antihémorragiques
- 2.3. Médicaments de l'hématopoïèse

2.1. Antithrombotiques

Ce chapitre reprend successivement:

- les antiagrégants
- les anticoagulants
- les thrombolytiques.

Positionnement

- Les antithrombotiques sont utilisés dans le traitement et la prévention primaire et/ou secondaire de diverses pathologies cardio-vasculaires. Les antiagrégants interfèrent avec l'agrégation plaquettaire. Les anticoagulants agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation.

Effets indésirables

- **Risque d'hémorragie avec tous les médicaments antithrombotiques.**

Précautions particulières

- **La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.**

- Interruption préopératoire des antithrombotiques [voir *Folia de juin 2011 et Folia d'avril 2016*].

- La décision d'interrompre la prise d'antithrombotiques lors d'une intervention, ainsi que la durée de cette interruption, dépendent de plusieurs facteurs:
 - le patient et son profil de risque cardio-vasculaire: en cas d'interruption, y a-t-il un risque important de complications thromboemboliques?
 - le type d'intervention: s'agit-il d'une intervention à risque hémorragique élevé (p.ex. amygdalectomie, prostatectomie transurétrale ou chirurgie au niveau du segment postérieur de l'œil) ou à faible risque hémorragique (p.ex. chirurgie dentaire, chirurgie de la cataracte)?
- Les recommandations suivantes peuvent être données pour les différents antithrombotiques (source: recommandations UZGent: <https://www.uzgent.be/nl/home/Lists/PDFs%20patienteninformatiefolders/Anti-aggregantia.pdf>).
 - *Acide acétylsalicylique*
 - Patients à faible risque cardio-vasculaire: arrêter l'acide acétylsalicylique au moins 5 jours avant l'intervention.
 - Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
 - Lorsqu'un traitement antiagrégant est strictement indiqué, la prise d'acide acétylsalicylique ne doit pas être interrompue systématiquement:
 - en cas d'intervention à faible risque hémorragique, ne pas interrompre le traitement;
 - en cas d'intervention à risque hémorragique élevé, arrêter l'acide acétylsalicylique au moins 5 jours avant l'intervention. Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander de passer temporairement à l'héparine.
 - *Thiénopyridines*
 - Arrêter le clopidogrel 5 jours et le prasugrel au moins 7 jours avant une intervention programmée; la ticlopidine: 10 jours avant.
 - Chez les patients porteurs d'un stent coronarien, une concertation préalable avec le cardiologue s'impose.
 - Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander de passer temporairement à l'héparine.
 - Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.

- *Ticagrélor*
 - Si l'on décide d'interrompre la prise de ticagrélor, arrêter au moins 5 jours avant l'intervention.
 - Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
- *Dipyridamole*
 - Si l'on décide d'interrompre la prise de dipyridamole, arrêter au moins 2 jours avant l'intervention.
 - Reprise du traitement après l'intervention : les données à ce sujet ne sont pas claires.
- *Héparines*
 - Intervention à faible risque hémorragique : ne pas interrompre l'héparine.
 - Intervention à risque hémorragique élevé: la décision d'interrompre ou non l'héparine dépend de l'indication du traitement.
 - Reprendre le traitement 12 heures après l'intervention.
- *Antagonistes de la vitamine K*
 - Intervention à faible risque hémorragique: ne pas interrompre l'antagoniste de la vitamine K.
 - Intervention à risque hémorragique élevé et à risque thromboembolique élevé: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et le remplacer temporairement par une héparine de bas poids moléculaire (relais ou *bridging*).
 - Intervention à risque hémorragique élevé et à faible risque thromboembolique: arrêter l'antagoniste de la vitamine K sans le remplacer par une héparine de bas poids moléculaire.
 - En cas d'interruption du traitement par antagoniste de la vitamine K:
 - interrompre l'acénocoumarol 4 jours avant l'intervention.
 - interrompre la phénprocoumone 7 jours avant l'intervention.
 - interrompre la warfarine 5 jours avant l'intervention.
 - En cas de relais préopératoire par héparine de bas poids moléculaire, celle-ci doit être initiée 3 jours avant l'intervention. La dernière dose doit être administrée au plus tard 24 heures avant l'intervention.
 - Reprendre le traitement 24 heures après l'intervention.
 - En cas de relais préopératoire par héparine: réinstaurer la première dose d'héparine 12 heures après l'intervention. Poursuivre l'héparinothérapie jusqu'à ce que l'INR thérapeutique soit à nouveau atteint.
- *Anticoagulants oraux directs*
 - Inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):
 - Intervention à faible risque hémorragique: interrompre la prise 24 heures avant l'intervention (ou 36 à 48 heures en cas d'insuffisance rénale sévère).
 - Intervention à risque hémorragique élevé: interrompre la prise 48 heures avant l'intervention (indépendamment de la fonction rénale).
 - Dabigatran: étant en grande partie éliminé par voie rénale, l'interruption du traitement dépend de la fonction rénale et du risque hémorragique lié à l'intervention (entre 24 heures avant l'intervention en cas de fonction rénale normale et de faible risque hémorragique, et jusqu'à 4 jours avant l'intervention en cas d'insuffisance rénale sévère et de risque hémorragique élevé; voir le RCP).
 - Pas de remplacement temporaire par une héparine de bas poids moléculaire.
 - Reprendre le traitement 24 heures (faible risque hémorragique) à 48 heures (risque hémorragique élevé) après l'intervention.

2.1.1. ANTIAGRÉGANTS

Ce chapitre reprend successivement:

- l'acide acétylsalicylique
- les thiényridines (clopidogrel, prasugrel et ticlopidine)
- les inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y₁₂ (cangrélor, ticagrélor)
- le dipyridamole
- l'époprosténol
- les antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban).

2.1.1.1. Acide acétylsalicylique

En induisant une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase, l'acide acétylsalicylique bloque la synthèse du thromboxane A₂, ce qui provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Positionnement

- *Phase aiguë* d'un syndrome coronarien aigu, d'un AIT ou d'un AVC mineur, et phase aiguë d'un AVC grave après avoir exclu une hémorragie: une dose

de charge unique de 160-300 mg d'acide acétylsalicylique (forme non gastro-résistante) doit être administrée aussi rapidement que possible, suivie de 75-100 mg par jour.

– Prévention cardio-vasculaire *secondaire* après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral: l'acide acétylsalicylique (75-100 mg par jour, généralement sous la forme gastro-résistante) reste le premier choix. Après la pose d'un stent, un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ y est associé (voir 2.1.1.2.).

– En prévention cardio-vasculaire *primaire* [voir *Folia de septembre 2012* et *Folia d'avril 2019*], l'acide acétylsalicylique n'a pas de place, même chez les patients diabétiques [voir *Folia de septembre 2010* et *Folia d'avril 2019*].

– *Prévention thrombo-embolique en cas de fibrillation auriculaire*: l'intérêt de l'acide acétylsalicylique en monothérapie est fortement mis en doute, même chez les patients à faible risque [voir la *Fiche de Transparence «Fibrillation auriculaire»*]. L'acide acétylsalicylique, en association au clopidogrel, a une place très limitée dans la fibrillation auriculaire lorsque les anticoagulants oraux sont contre-indiqués, ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons, chez des patients à faible risque hémorragique [voir *Folia de novembre 2009*].

– *Douleur et fièvre*: la place de l'acide acétylsalicylique est très limitée. Le rapport bénéfice/risque dans ces indications est moins favorable que celui du paracétamol (voir 8.1.).

– Chez les femmes enceintes à haut risque de pré-éclampsie, l'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg p.j.) est utilisé à titre préventif (voir rubrique «Grossesse et allaitement»). Cette indication ne figure pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Infarctus aigu du myocarde et angor instable.
- Accident vasculaire cérébral ischémique aigu confirmé par imagerie.
- Prévention secondaire dans les groupes de patients suivants:
 - patients souffrant d'angor stable ou instable;
 - patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde;
 - patients ayant déjà eu un AIT ou un AVC ischémique;
 - patients souffrant d'artériopathie périphérique;
 - patients ayant subi une angioplastie (coronaire ou périphérique) ou une chirurgie de revascularisation;
 - certains patients avec une valvulopathie;

- certains patients avec une fibrillation auriculaire (voir rubrique «Positionnement»).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- (Antécédents d') ulcère gastro-duodénal.
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie: des problèmes d'hémorragie, tels que des hémorragies après une extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou centrales peuvent survenir même avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique, parfois même après une seule dose.
- Irritation locale de la muqueuse gastrique, même à faibles doses, avec parfois des hémorragies gastriques graves; ce risque est plus faible avec les formes solubles et les formes gastro-résistantes. Une protection gastrique par IPP est proposée chez les personnes âgées de plus de 80 ans et chez les patients à risque (voir 3.1.).
- Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques et présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS.
- Risque possible de syndrome de Reye [voir *Folia de mars 2003* et *Folia de septembre 2003*].

Grossesse et allaitement

- Il est préférable d'éviter l'acide acétylsalicylique pendant la grossesse:
 - **Premier trimestre: suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation de doses élevées.**
 - **Troisième trimestre: risque de prolongement de la grossesse et du travail, et de fermeture prématurée du canal artériel en cas d'utilisation chronique de doses élevées.**
 - **En périnatal: risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.**
- L'utilisation d'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg p.j.) à partir de la fin du premier trimestre peut s'avérer utile chez certaines femmes à risque élevé de pré-éclampsie; il est recommandé d'arrêter la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date

prévue de l'accouchement [voir *Folia d'avril 2016*].

– Allaitement: on ne dispose pas de données concernant l'utilisation de faibles doses; l'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique pendant la période d'allaitement est déconseillée.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale, en cas d'association à des médicaments antithrombotiques ou anticoagulants, des AINS, des ISRS ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

– Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS.

– Association d'acide acétylsalicylique et d'AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène: l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.

– Association d'acide acétylsalicylique (surtout à fortes doses) et de méthotrexate: risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.

Précautions particulières

– Concernant l'interruption préopératoire, voir 2.1.

– La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

– Risque accru d'hémorragie et de lésions gastro-intestinales lié à l'utilisation d'acide acétylsalicylique concomitamment à une consommation excessive ou chronique d'alcool.

Posologie

– Syndrome coronarien aigu (infarctus aigu du myocarde et angor instable: 160 à 300 mg dès que possible après l'apparition des premiers symptômes et de préférence sous forme soluble, puis passer à la prévention secondaire (75 à 100 mg p.j.).

– Phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral ischémique (après avoir exclu une hémorragie cérébrale): première

dose de 160 à 300 mg, suivie de 75 à 100 mg par jour.

– Prévention: 75 à 100 mg par jour.

Seules les préparations d'acide acétylsalicylique utilisées comme antiagrégants sont reprises ici; les préparations qui sont indiquées dans la fièvre et la douleur sont abordées au point 8.2.2.

Préparations non gastro-résistantes

ASPIRINE (Bayer) G_{R}

acide acétylsalicylique compr. sol. (séc.) 30 x 100 mg	4,00 €
--	--------

Préparations gastro-résistantes

ACETYSALICYLIC ACID KRKA (KRKA) G_{R}

acide acétylsalicylique compr. gastro-résist. 84 x 100 mg	10,15 €
---	---------

ASA EG (EG) G_{R}

acide acétylsalicylique compr. gastro-résist. 100 x 100 mg	b O	7,48 €
168 x 100 mg	b O	8,33 €

ASAFLOW (Takeda) G_{R}

acide acétylsalicylique compr. gastro-résist. 56 x 80 mg	b O	6,75 €
112 x 80 mg	b O	7,82 €
168 x 80 mg	b O	9,39 €
56 x 160 mg		10,80 €

CARDIOASPIRINE (Bayer) G_{R}

acide acétylsalicylique compr. gastro-résist. 56 x 100 mg	7,96 €
84 x 100 mg	11,94 €

2.1.1.2. Inhibiteurs du récepteur P2Y_{12}

2.1.1.2.1. Thiényopyridines

Le clopidogrel, le prasugrel et la ticlopidine sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y_{12} qui interfèrent avec l'activation plaquettaire. Le clopidogrel et le prasugrel sont des prodrogues qui sont métabolisées dans le foie en un métabolite actif.

Positionnement

– Le clopidogrel en monothérapie n'a qu'une place limitée dans la prévention cardio-vasculaire secondaire. Il est surtout utilisé lorsque l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué ou n'est pas toléré, mais il n'a pas été étudié spécifiquement dans ces populations.

– Le clopidogrel et le prasugrel ont une place en phase aiguë d'un syndrome

coronarien [voir *Folia de janvier 2008* et *Folia de juillet 2010*].

– Le clopidogrel et le prasugrel, en association à l'acide acétylsalicylique, ont une place après la mise en place d'un stent (3-6 mois) et après un syndrome coronarien aigu (généralement 12 mois). Passé ce délai, il n'est pas prouvé que le bénéfice éventuel l'emporte sur le risque hémorragique accru. Il n'est pas prouvé que le rapport bénéfice/risque du prasugrel soit meilleur que celui du clopidogrel (le prasugrel est plus efficace que le clopidogrel, mais il est associé à un plus grand risque hémorragique).

– L'association clopidogrel + acide acétylsalicylique est parfois proposée peu après un AVC (indication qui ne figure pas dans le RCP) [voir *Folia de juillet 2019*].

– L'association clopidogrel + acide acétylsalicylique a une place très limitée dans la fibrillation auriculaire: lorsque les anticoagulants oraux sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons chez des patients à faible risque hémorragique [*Fiche de transparence «Fibrillation auriculaire»*].

– La ticlopidine n'a qu'une place très limitée, notamment en raison de ses effets indésirables hématologiques.

Indications (synthèse du RCP)

– Clopidogrel:

- en monothérapie:

- après un infarctus du myocarde;
- après un accident vasculaire cérébral ischémique;
- chez les patients souffrant d'une artériopathie périphérique.

- en association à l'acide acétylsalicylique:

- syndrome coronarien aigu;
- après ACTP élective avec pose de stent;
- fibrillation auriculaire: prévention des événements thromboemboliques artériels chez les patients à faible risque hémorragique qui ne peuvent être traités par un anticoagulant oral.

– Prasugrel (toujours en association à l'acide acétylsalicylique): syndrome coronarien aigu avec angioplastie coronaire percutanée.

– Ticlopidine: prévention des événements thromboemboliques artérielles, p.ex. en cas d'angioplastie coronaire et périphérique, et dans certains types d'hémodialyse.

Contre-indications

– Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.

– Prasugrel: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.

– Ticlopidine: aussi antécédents de leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, purpura thrombocytopénique.

– Clopidogrel, prasugrel: également insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, le clopidogrel est considéré comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

– Hémorragies (risque plus élevé avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel).

– Toxicité hématologique, surtout avec la ticlopidine, moins avec le clopidogrel et le prasugrel: dépression médullaire (surtout neutropénie), purpura thrombotique thrombocytopénique.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thiénopyridines à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

– Le clopidogrel est un substrat du CYP2C19, du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur du CYP2B6 et CYP2C8 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.*); la transformation du clopidogrel en son métabolite actif peut être freinée par les inhibiteurs de la pompe à protons (surtout l'oméprazole, l'ésoméprazole et dans une moindre mesure le lansoprazole), avec diminution de l'effet antiagrégant; l'impact clinique de cette interaction n'est pas clair [voir *Folia de juin 2013*]. Lorsqu'il est essentiel d'administrer le clopidogrel concomitamment avec un IPP, il est plus prudent d'éviter l'(és)oméprazole.

– La ticlopidine est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C19 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.

– La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

– Ticlopidine: un contrôle régulier de la formule sanguine est nécessaire.

Clopidogrel

Posol. prévention: 75 mg p.j. en 1 prise (en cas de syndrome coronarien aigu: éventuellement une dose de charge unique de 300 à 600 mg)

CLOPIDOGREL APOTEX (Apotex)

clopidogrel (bésilate) compr. pellic.	R/b	⊖	7,84 €
28 x 75 mg	R/b	⊖	14,31 €
84 x 75 mg			

CLOPIDOGREL EG (EG)

clopidogrel (bésilate) compr. pellic.	R/b	⊖	7,84 €
28 x 75 mg	R/b	⊖	15,97 €
98 x 75 mg			

CLOPIDOGREL (HCL) SANDOZ (Sandoz)

clopidogrel (chlorhydrate) compr. pellic.	R/b	⊖	7,84 €
28 x 75 mg	R/b	⊖	14,31 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	15,97 €
98 x 75 mg			

CLOPIDOGREL KRKA (KRKA)

clopidogrel (chlorhydrate) compr. pellic.	R/b	⊖	7,84 €
28 x 75 mg	R/b	⊖	14,34 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	16,20 €
100 x 75 mg			

CLOPIDOGREL MYLAN (Mylan)

clopidogrel (chlorhydrate) compr. pellic.	R/b	⊖	8,10 €
30 x 75 mg	R/b	⊖	15,04 €
90 x 75 mg			

CLOPIDOGREL TEVA (Teva)

clopidogrel (hydrogénosulfate) compr. pellic.	R/b	⊖	16,17 €
100 x 75 mg			

PLAVIX (Sanofi Belgium)

clopidogrel (hydrogénosulfate) compr. pellic.	U.H.		[44 €]
30 x 300 mg			

Prasugrel

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise; chez les patients âgés de plus de 75 ans et les patients pesant moins de 60 kg: 5 mg p.j.

EFIENT (Daiichi Sankyo) ▽

prasugrel (chlorhydrate) compr. pellic.	R/b!	⊖	57,85 €
28 x 5 mg	R/b!	⊖	57,85 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	156,63 €
84 x 10 mg			

Ticlopidine**TICLID (Sanofi Belgium)**

ticlopidine, chlorhydrate compr. pellic.	R/a!b!c!	⊖	22,63 €
60 x 250 mg			

TICLOPIDINE TEVA (Teva)

ticlopidine, chlorhydrate compr. pellic.	R/a!b!c!	⊖	27,44 €
90 x 250 mg			

2.1.1.2.2. Inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y₁₂

Le cangrélor et le ticagrélor sont des antiagrégants chimiquement apparentés à l'adénosine. Ce sont des inhibiteurs directs (pas des prodrogues) et réversibles du récepteur P2Y₁₂.

Positionnement

– La place du ticagrélor par rapport aux autres antiagrégants dans la prise en charge de la maladie coronarienne n'est pas claire. Il a principalement été étudié dans le syndrome coronarien aigu avec stent.

– La plus-value du cangrélor sur le clopidogrel lors d'une intervention coronaire percutanée n'est pas claire: le cangrélor n'est pas plus efficace et est beaucoup plus cher [voir *Folia mars* 2019].

Indications (synthèse du RCP)

– Cangrélor: réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques lors d'une intervention coronaire percutanée, en association avec l'acide acétylsalicylique, chez des patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.

– Ticagrélor: prévention des événements thromboemboliques artériels, toujours en association à l'acide acétylsalicylique chez les patients

- présentant un syndrome coronarien aigu;
- présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et à risque thrombo-embolique élevé.

Contre-indications

– Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.

– Cangrélor: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.

– Ticagrélor: aussi antécédent d'hémorragie intracrânienne, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Hémorragie (risque plus élevé qu'avec le clopidogrel).

– Dyspnée.

– Troubles de la conduction cardiaque (avec des pauses ventriculaires, surtout lors de l'instauration du traitement).

– Rarement: réactions d'hypersensibilité.

– Ticagrélor: aussi céphalées, hyperuricémie.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou

d'association à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

– Le cangrélol ne doit pas être administré en même temps que le clopidogrel parce que le cangrélol diminue l'effet anti-plaquettaire du clopidogrel.

– Le ticagréol est un substrat et inhibiteur du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.

– La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

– Prudence chez les patients avec un risque de bradycardie, ainsi que chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.

Cangrélol

KENGREXAL (Chiesi)

cangrélol (sodium)
sol. inj./perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
10 x 50 mg U.H. [3.710 €]

Ticagréol

Posol.

– syndrome coronarien aigu: 180 mg p.j. en 2 prises (après une dose de charge unique de 180 mg)
– antécédents d'infarctus du myocarde: 120 mg p.j. en 2 prises

BRILIQUE (AstraZeneca)

ticagréol		
compr. pellic.	R/	68,39 €
60 x 60 mg	R/	160,49 €
168 x 60 mg	R/b! ○	74,18 €
56 x 90 mg	R/b! ○	203,49 €
168 x 90 mg		
compr. orodisp.		
10 x 90 mg	U.H.	[11 €]

2.1.1.3. Dipyridamole

Le dipyridamole inhibe la recapture de l'adénosine dans les plaquettes et inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire.

Positionnement

– En ce qui concerne le dipyridamole en monothérapie, les preuves d'efficacité dans la prévention cardiovasculaire sont très faibles.

– Dans certaines études, en prévention secondaire après un AIT ou un AVC, l'association (fixe) dipyridamole + acide acétylsalicylique s'est avérée plus effi-

cace que l'acide acétylsalicylique en monothérapie [voir *Folia de juin 2017 et Fiche de transparence «AVC: prévention secondaire»*]. Ces études portaient sur le dipyridamole à libération modifiée (plus disponible en Belgique). Concernant l'association dipyridamole à libération normale + acide acétylsalicylique, les données limitées ne montrent aucun bénéfice par rapport à l'acide acétylsalicylique seul.

– L'angine de poitrine n'est pas une indication.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des complications thromboemboliques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, en association à un antagoniste de la vitamine K.

Effets indésirables

– Hémorragie.

– Troubles gastro-intestinaux, céphalées, bouffées de chaleur, hypotension.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association du dipyridamole à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

– Augmentation de l'effet de l'adénosine par le dipyridamole: une diminution de la dose d'adénosine s'impose.

Précautions particulières

– Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.

– La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

Posol.

prévention chez les patients porteurs de prothèses valvulaires: 300 à 450 mg p.j. en plusieurs prises, en association à un antagoniste de la vitamine K

DIPYRIDAMOLE EG (EG)

dipyridamole		
compr. pellic. (séc.)	R/b! ⊖	9,09 €
60 x 150 mg		

2.1.1.4. Époprosténol

L'époprosténol est une prostaglandine naturelle (PGI₂), ce type de prostaglandine étant formé dans la paroi vasculaire. Contrairement à d'autres prostaglandines, l'époprosténol est un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire (effet dose-dépendant) et un puissant vasodilatateur.

Indications (synthèse du RCP)

- En cas d'hémodialyse avec un risque hémorragique élevé, à la place de l'héparine.
- Hypertension pulmonaire.

Contre-indications

- Dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Effets indésirables

- Hémorragie, thrombopénie.
- Bouffées de chaleur, céphalées, troubles gastro-intestinaux, douleur au niveau de la mâchoire.
- Hypotension, brady- et tachycardie.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de l'époprosténol à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

FLOLAN (GSK) ▽

époprosténol (sodium) sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., formule thermostable]	
1 x 0,5 mg + 50 ml solv.	U.H. [44 €]
1 x 1,5 mg + 2 x 50 ml solv.	U.H. [55 €]
(médicament orphelin)	

VELETRI (Janssen-Cilag)

époprosténol (sodium) sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]	
1 x 0,5 mg	U.H. [47 €]
1 x 1,5 mg	U.H. [58 €]

2.1.1.5. Antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

L'éptifibatide et le tirofiban sont des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa qui interviennent dans l'agrégation plaquettaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement précoce des patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, afin de prévenir le développement d'un infarctus.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Eptifibatide: aussi insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie.

- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels que AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Eptifibatide**INTEGRILIN (GSK) ⚡**

eptifibatide sol. inj. i.v. [flac.]	
1 x 10 ml 2 mg/1 ml	U.H. [10 €]
sol. perf. i.v. [flac.]	
1 x 100 ml 0,75 mg/1 ml	U.H. [30 €]

Tirofiban**AGGRASTAT (Correvio) ⚡**

tirofiban (chlorhydrate) sol. perf. i.v. [sac]	
1 x 250 ml 0,05 mg/1 ml	U.H. [156 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	
1 x 50 ml 0,25 mg/1 ml	U.H. [156 €]

2.1.2. ANTICOAGULANTS

Ce chapitre reprend successivement:

- les anticoagulants oraux:
 - les antagonistes de la vitamine K
 - les anticoagulants oraux directs (AOD)
- les anticoagulants par voie parentérale:
 - les héparines: héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et héparinoïdes
 - la bivalirudine
 - le fondaparinux
 - la protéine C
 - l'antithrombine.

Positionnement

- Les avantages d'un traitement anticoagulant doivent toujours être mis en balance avec le risque hémorragique.
- *Risque de thromboembolie artérielle ou thromboembolie artérielle avérée:* les indications bien étayées sont les prothèses valvulaires, certaines formes de valvulopathies, les accidents ischémiques aigus et la fibrillation auriculaire (sauf chez les patients jeunes et les patients sans facteurs de risque cardiaques).
- Dans la *fibrillation auriculaire* (FA), l'approche antithrombotique est au moins aussi importante que l'approche antiarythmique (voir 1.8.). Des antago-

nistes de la vitamine K et des AOD peuvent être utilisés, leur profil d'efficacité et d'innocuité est similaire [voir *Folia de janvier 2017*, *Folia de janvier 2020* et *Fiche de transparence «Fibrillation auriculaire»*]. Différentes échelles permettent d'évaluer le risque thromboembolique dans la FA, dont le score CHA₂DS₂-VAsc, fréquemment utilisé [voir *Folia de mars 2012*]; pour évaluer le risque hémorragique, le score HAS-BLED est souvent utilisé [voir *Fiche de transparence «Fibrillation auriculaire»*].

– Pour la *prévention de la thrombose veineuse profonde*, on utilise des héparines de bas poids moléculaire, des antagonistes de la vitamine K ou des anticoagulants oraux directs (AOD). L'intérêt des anticoagulants est bien établi en prévention dans les situations à risque élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, chirurgie abdominale ou pelvienne). En ce qui concerne la prévention dans les situations associées à un moindre risque (p.ex. patients alités), il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

– Pour le *traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire*, on utilise des héparines de bas poids moléculaire ou des anticoagulants oraux directs (AOD): leur efficacité et leur innocuité sont comparables. Pour la poursuite du traitement pendant quelques mois, on a recours aux antagonistes de la vitamine K ou aux AOD.

– Le fait de ne pas pouvoir surveiller un traitement par AOD (surtout chez les patients insuffisants rénaux), l'absence d'antidote pour certains et le coût beaucoup plus élevé doivent être mis en balance avec la plus grande facilité d'utilisation des AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K [voir *Folia de janvier 2017* et *Folia de janvier 2020*].

– Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, les AOD sont contre-indiqués et les antagonistes de la vitamine K restent la seule option.

– L'héparine non fractionnée (classique) est encore utilisée pour une anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque très élevé de saignement, insuffisance rénale sévère).

– La place du danaparouïde, du fondaparinux et de la bivaliridine est limitée aux situations aiguës.

2.1.2.1. Anticoagulants oraux

2.1.2.1.1. Antagonistes de la vitamine K

Les antagonistes de la vitamine K (anticoagulants coumariniques) inhibent la synthèse hépatique des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X, ainsi que celle de la protéine C et de la protéine S, des inhibiteurs de la coagulation.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

– Les antagonistes de la vitamine K restent la seule option en cas de valvulopathie, et un choix correct chez bon nombre de patients lorsqu'une anticoagulation orale prolongée est souhaitée [voir *Folia de janvier 2017* et *Folia de janvier 2020*]. Ceci vaut particulièrement en cas d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées vulnérables poly-pathologiques. L'allongement du temps de prothrombine permet d'évaluer l'effet des antagonistes de la vitamine K, et est exprimé en *International Normalized Ratio* (INR).

– Les antagonistes de la vitamine K disponibles en Belgique sont l'acénocoumarol (demi-vie de 8 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 48 heures après la dernière prise), la warfarine (demi-vie de 20 à 60 heures, correspondant à une période d'anticoagulation de 2 à 5 jours après la dernière prise) et la phenprocoumone (demi-vie de 140 à 160 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 1 à 2 semaines après la dernière prise).

– Les antagonistes de la vitamine K à longue demi-vie offrent une anticoagulation plus stable.

– La warfarine est l'antagoniste de la vitamine K le mieux étudié.

– Les antagonistes de la vitamine K sont souvent déjà instaurés au cours de l'héparinothérapie et l'héparine est poursuivie quelques jours jusqu'à ce que la valeur cible de l'INR soit atteinte.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement et prévention des maladies thromboemboliques, comme dans la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, à la suite d'un traitement initial par l'héparine.

– Prothèses valvulaires cardiaques.

– Fibrillation auriculaire: en prévention secondaire (après un AIT ou un AVC), et chez la plupart des patients aussi en prévention primaire [voir *Fiche de transparence «Fibrillation auriculaire»* et *Folia de janvier 2017*].

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- **Grossesse.**
- Acénocoumarol et warfarine: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Les antagonistes de la vitamine K sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie.
- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rarement: nécrose cutanée, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- **Chez la femme enceinte, les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués: il existe un effet tératogène pendant le premier trimestre et un risque accru d'hémorragies chez le nouveau-né en cas d'administration en fin de grossesse; les héparines de bas poids moléculaire sont à préférer.**

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des antagonistes de la vitamine K à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Certains médicaments, certains produits à base de plantes et certaines denrées alimentaires peuvent influencer l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K par des mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (dans ce dernier cas, principalement par action sur leur métabolisme).
- Les interactions pharmacodynamiques concernent les trois antagonistes de la vitamine K disponibles. Les interactions pharmacocinétiques concernent certainement la warfarine, qui est la mieux documentée, mais probablement aussi l'acénocoumarol et la phenprocoumone.
- Les principales interactions sont reprises dans le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*
- Toute association de médicament doit se faire avec prudence. Il est nécessaire dans ce cas de mesurer plus fréquemment l'INR, surtout en cas d'association d'un médicament figurant dans le *Tableau 2a. au point 2.1.2.1.1.*

- Les antagonistes de la vitamine K sont des substrats du CYP2C9; la warfarine est en outre un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- La valeur cible de l'INR dans la plupart des indications est de 2 à 3; en présence de certaines prothèses valvulaires mécaniques, un INR de 2,5 à 3,5 doit être visé [*voir Folla de février 2009*]. La posologie doit être adaptée en fonction de l'INR.
- Lors de toute modification de traitement (certainement en cas d'ajout ou d'arrêt d'un des médicaments mentionnés dans le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*) chez un patient traité par un antagoniste de la vitamine K, il convient de contrôler rapidement l'INR.
- Chez les patients âgés, qui sont plus sensibles aux antagonistes de la vitamine K, il est plus difficile d'obtenir un INR stable.
- En l'absence de troubles hépatiques, une consommation limitée ou modérée d'alcool ne semble pas influencer l'effet des antagonistes de la vitamine K. En cas de consommation chronique, excessive d'alcool, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus élevées que prévu de l'antagoniste de la vitamine K (métabolisation hépatique accélérée). En cas de consommation occasionnelle, excessive d'alcool (*binge drinking*), des variations importantes de l'INR ont été décrites, en particulier chez les patients insuffisants hépatiques.
- Certains patients sont, pour des raisons génétiques, particulièrement sensibles à la warfarine.
- **Surdosage:**
 - si l'INR < 5,0 sans hémorragie significative: diminuer la dose de 10 à 20% (contrôler l'INR après 1 semaine);
 - si l'INR est compris entre 5,0 et 9,0 sans hémorragie significative:
 - en cas de faible risque d'hémorragie: sauter 1 à 2 doses; reprendre la warfarine, en diminuant la dose de 30%, dès que l'INR est à nouveau \leq 3,0 (contrôle de l'INR tous les 2 jours);
 - en cas de risque hémorragique élevé: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et administrer 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (*voir 14.2.1.4.*); reprendre la warfarine,

Tableau 2a. INFLUENCE DES MÉDICAMENTS SUR L'EFFET DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Les informations proviennent essentiellement d'observations avec la warfarine, mais on suppose que l'avertissement concerne également les autres antagonistes de la vitamine K. Lorsque toute une classe de médicaments est concernée, nous mentionnons la classe, sans énumérer chaque médicament appartenant à cette classe.

AUGMENTATION OU DIMINUTION DE L'EFFET

A été décrite avec les classes et les médicaments suivants:

- Antirétroviraux contre le VIH (voir www.hiv-druginteractions.org)
- Médicaments antitumoraux (voir www.cancer-druginteractions.org)
- Médicaments de l'hépatite C chronique (voir www.hep-druginteractions.org)
- Phénytoïne

AUGMENTATION DE L'EFFET

A été décrite avec les classes et les médicaments suivants:

- | | |
|---|---|
| - Acide acétylsalicylique | - Fluorouracil |
| - Acides gras oméga-3 (surtout à fortes doses) | - <i>ISRS et IRSN</i> |
| - <i>AINS</i> | - Itraconazole |
| - Amiodarone | - Léflunomide |
| - Androgènes et stéroïdes anabolisants | - Lévothyroxine |
| - Antibiotiques | - Métronidazole (probablement aussi avec l'ornidazole et le tinidazole) |
| - Autres antithrombotiques (antiagrégants, anticoagulants, thrombolytiques) | - Miconazole (toutes les formes d'administration) |
| - Bézafibrate | - Noscapine |
| - Capécitabine | - Orlistat |
| - Céphalosporines (surtout la céfazoline) | - Piroxicam |
| - Cimétidine | - Propafénone |
| - Ciprofibrate | - Statines (surtout la fluvastatine et la rosuvastatine) |
| - Corticostéroïdes (en cas d'utilisation systémique de fortes doses) | - Sulfaméthoxazole |
| - Co-trimoxazole | - Tamoxifène |
| - Déférasirox | - Tégaful |
| - Disulfirame | - Tibolone |
| - Fénofibrate | - Voriconazole |
| - Fluconazole | - Vortioxétine |

DIMINUTION DE L'EFFET

A été décrite avec les substances suivantes:

- | | |
|-----------------------|---|
| - Aprépitant | - Mercaptopurine |
| - Azathioprine | - Millepertuis |
| - Bosentan | - Phénobarbital |
| - Carbamazépine | - Primidone |
| - Colestipol | - Propylthiouracile |
| - Colestyramine | - Rifampicine (également possible avec la rifabutine, la rifamycine et la rifaximine) |
| - Enzalutamide | - Tériflunomide |
| - Fosaprépitant | - Thiamazol |
| - Fumée de cigarettes | - Vitamine K |
| - Létermovir | |

en diminuant la dose de 30%, dès que l'INR est à nouveau $\leq 3,0$ (contrôle de l'INR tous les 2 jours).

- Si l'INR $> 9,0$ sans hémorragie significative: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et administrer 2-4 mg de vitamine K par voie orale (voir 14.2.1.4.); administrer encore 2 à 4 mg de vitamine K (par voie orale) si l'INR est toujours supérieur à 5,0 après 24 heures; reprendre la warfarine, en diminuant la dose d'au moins 30%, dès que l'INR est à nouveau $\leq 3,0$.

- En cas d'hémorragie grave, indépendamment de l'augmentation de l'INR: hospitalisation d'urgence; en contexte hospitalier, la vitamine K peut être administrée lentement par voie intraveineuse (5 à 10 mg au début, à répéter si l'INR n'a pas suffisamment diminué après 3 heures; max 40 mg/24h), associée, en situation d'urgence, à l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP, un concentré des facteurs de coagulation II, VII, IX et X) ou éventuellement du plasma frais (pas un premier choix).

Posologie

– La posologie nécessaire pour atteindre le degré d'anticoagulation souhaité (INR) est très variable d'un individu à l'autre.
– L'utilisation d'une dose de charge ne se fait plus.

– Chez les personnes âgées, en cas de malnutrition et en cas de prise de médicaments susceptibles de provoquer des interactions, des doses initiales plus faibles sont recommandées.

Acénocoumarol

SINTROM (Merus Labs Luxco) G_{II}

acénocoumarol compr. 100 x 1 mg	R/b O	6,90 €
compr. (séc. en 4) 20 x 4 mg	R/b O	6,44 €

Phenprocoumone

MARCOUMAR (Mylan EPD) G_{II}

phenprocoumone compr. (séc. en 4) 25 x 3 mg	R/b O	6,96 €
---	-------	--------

Warfarine

MAREVAN (Therabel) G_{II}

warfarine, sodium compr. (séc.) 25 x 5 mg	R/b O	6,34 €
---	-------	--------

2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD)

Le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des AOD. Le dabigatran inhibe directement la thrombine; le dabigatran étéxilate est une prodrogue qui est métabolisée au niveau hépatique en son métabolite actif, le dabigatran. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

– Il n'y a pas suffisamment de preuves pour justifier l'ajout systématique de rivaroxaban au traitement par l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients atteints de coronaropathie et/ou d'artériopathie périphérique. Chez les jeunes patients, les AOD pourraient avoir une place limitée moyennant une bonne évaluation des avantages et inconvénients. Le bénéfice en termes de morbidité cardiovasculaire est environ aussi important que l'augmentation du risque hémorragique [voir *Folia de mai 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

– Apixaban:

- prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse de la hanche ou du genou);
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.

– Dabigatran:

- prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
- prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

– Edoxaban:

- prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire après un traitement anticoa-

gulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

- Rivaroxaban:
 - prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
 - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
 - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
 - Faible dose:
 - prévention des complications athérogènes chez les patients atteints de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique symptomatique et à haut risque d'événements ischémiques (toujours en association avec l'acide acétylsalicylique)
 - prévention des complications athérogènes après un syndrome coronarien aigu avec des biomarqueurs cardiaques élevés (toujours en association avec un ou plusieurs antiagrégants)

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Prothèses valvulaires.
- Usage déconseillé chez les patients ayant des antécédents de thrombose et atteints du syndrome des antiphospholipides, le risque de récurrence de thrombose étant plus élevé qu'avec les antagonistes de la vitamine K [voir *Folia de janvier 2020*].
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP).
- Dabigatran: aussi insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- **Les AOD sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.
- Troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
- Rare: thrombopénie.
- Dabigatran: aussi suspicion d'un risque légèrement accru d'infarctus du myocarde; lésions de l'œsophage si avalé avec trop peu d'eau (rare).

Grossesse et allaitement

- On dispose de très peu de données quant à un éventuel effet néfaste de ces médicaments pendant la grossesse et l'allaitement; la plus grande prudence est de rigueur.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des AOD à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Le dabigatran est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'apixaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'édoxaban est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Pour l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- Contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers chez les patients âgés de plus de 75 ans, ou lors de toute suspicion de diminution de la fonction rénale, indépendamment de l'âge du patient.
- Il est recommandé d'ajuster la dose selon la fonction rénale, l'âge et parfois également le poids corporel ou les traitements concomitants; ceci varie d'un produit à l'autre. Une diminution de la dose en dehors de ces critères est à éviter en raison du risque de sous-traitement [voir *Folia de décembre 2017 et Folia de juin 2020*].
- Lors du passage d'une héparine fractionnée à un AOD, il convient d'arrêter immédiatement l'héparine (pas de période de chevauchement).
- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés. Pour le dabigatran, l'idarucizumab, un anticorps monoclonal, est utilisé comme antidote (voir 20.1.1.4. et *Folia de mai 2016*). Des études avec d'autres antidotes sont en cours.
- Une surveillance de routine de l'effet du traitement anticoagulant n'est pas possible actuellement.
- Dabigatran: la prudence s'impose chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. Les gélules doivent être avalées entières avec un grand verre d'eau.
- Le rivaroxaban est à prendre avec des aliments, en particulier aux doses ≥ 15 mg.

Apixaban*Posol.*

- prévention primaire de la TVP: 5 mg p.j. en 2 prises
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire:
 - dose normale: 10 mg p.j. en 2 prises
 - dose réduite: 5 mg p.j. en 2 prises: en cas d'insuffisance rénale sévère, ou si le patient présente 2 ou plus des caractéristiques suivantes: ≥ 80 ans, ≤ 60 kg ou créatininémie $\geq 1,5$ mg/dl
- traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 20 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours, ensuite 10 mg p.j. en 2 prises
- prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire (si indiqué, après traitement de 6 mois d'une TVP ou une embolie pulmonaire): 5 mg p.j. en 2 prises

ELIQUIS (Bristol-Myers Squibb) ▽ 

apixaban			
compr. pellic.			
20 x 2,5 mg	R/b!	O	49,71 €
60 x 2,5 mg	R/b!	O	83,48 €
168 x 2,5 mg	R/b!	O	216,44 €
56 x 5 mg	R/b!	O	78,55 €
168 x 5 mg	R/b!	O	216,44 €

ELIQUIS (Abacus) ▽ 

apixaban			
compr. pellic.			
168 x 2,5 mg	R/		215,93 €
168 x 5 mg	R/		215,93 €
(distribution parallèle)			

Dabigatran*Posol.*

- prévention primaire de la TVP:
 - dose normale: 220 mg p.j. en 1 prise
 - dose réduite: 150 mg p.j. en 1 prise: si âge ≥ 75 ans, en cas d'insuffisance rénale modérée ou d'utilisation simultanée d'amiodarone ou de vérapamil
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire:
 - dose normale: 300 mg p.j. en 2 prises
 - dose réduite: 220 mg p.j. en 2 prises: recommandée si âge ≥ 80 ans ou en cas d'utilisation simultanée de vérapamil; à envisager en cas d'insuffisance rénale modérée, âge entre 75 et 80 ans, chez les patients avec un risque hémorragique élevé ou chez les patients souffrant de gastrite, oesophagite ou reflux gastro-oesophagien
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire (après un traitement anticoagulant parentéral pendant au moins 5 jours):
 - dose normale: 300 mg p.j. en 2 prises
 - dose réduite: 220 mg p.j. en 2 prises: recommandée si âge ≥ 80 ans ou en cas d'utilisation simultanée de vérapamil; à envisager en cas d'insuffisance rénale modérée, âge entre 75 et 80 ans, chez les patients avec un risque hémorragique élevé ou chez les patients souffrant de gastrite, oesophagite ou reflux gastro-oesophagien

PRADAXA (Boehringer Ingelheim) ▽ 

dabigatran, éxetilate			
gél.			
10 x 75 mg	R/b!	O	19,90 €
60 x 75 mg	R/b!	O	87,12 €
10 x 110 mg	R/b!	O	19,90 €
60 x 110 mg	R/b!	O	83,44 €
180 x 110 mg	R/b!	O	231,12 €
60 x 150 mg	R/b!	O	83,44 €
180 x 150 mg	R/b!	O	231,12 €

PRADAXA (Abacus) ▽ 

dabigatran, éxetilate			
gél.			
180 x 150 mg	R/		230,59 €
(distribution parallèle)			

Édoxaban*Posol.*

- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire:
 - dose normale: 60 mg p.j. en 1 prise
 - dose réduite: 30 mg p.j. en 1 prise: si ≤ 60 kg, en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou d'utilisation simultanée de ciclosporine
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire (après un traitement anticoagulant parentéral pendant au moins 5 jours):
 - dose normale: 60 mg p.j. en 1 prise
 - dose réduite: 30 mg p.j. en 1 prise: si ≤ 60 kg, en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou d'utilisation simultanée de ciclosporine

LIXIANA (Daiichi Sankyo) ▽ ▽ 

édoxaban (tosilate)			
compr. pellic.			
10 x 15 mg	R/b!	O	32,35 €
28 x 30 mg	R/b!	O	78,52 €
98 x 30 mg	R/b!	O	250,81 €
28 x 60 mg	R/b!	O	78,52 €
98 x 60 mg	R/b!	O	250,81 €

Rivaroxaban

Posol.

- prévention primaire de la TVP: 10 mg p.j. en 1 prise
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire:
 - dose normale: 20 mg p.j. en 1 prise
 - dose réduite: 15 mg p.j. en 1 prise: en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère
- traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 30 mg p.j. en 2 prises pendant 21 jours, suivi de:
 - dose normale: 20 mg p.j. en 1 prise
 - dose réduite: 15 mg p.j. en 1 prise: en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, si l'on estime que le risque hémorragique est plus élevé que le risque de récurrence de TVP ou d'embolie pulmonaire
- prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire (si indiqué, après traitement d'au moins 6 mois d'une TVP ou une embolie pulmonaire): 10 mg p.j. en 1 prise; 20 mg p.j. en 1 prise si risque élevé de récurrence
- prévention cardiovasculaire secondaire pour des groupes cibles spécifiques (en association à l'acide acétylsalicylique): 5 mg p.j. en 2 doses

XARELTO (Bayer) ▼ ▽ ⚡

rivaroxaban compr. pellic.			
56 x 2,5 mg	R/b	○	72,59 €
196 x 2,5 mg	R/b	○	230,44 €
10 x 10 mg	R/b	○	33,61 €
30 x 10 mg	R/b	○	87,09 €
98 x 10 mg	R/b	○	230,44 €
28 x 15 mg	R/b	○	72,59 €
42 x 15 mg	R/b	○	104,25 €
98 x 15 mg	R/b	○	230,44 €
28 x 20 mg	R/b	○	72,59 €
98 x 20 mg	R/b	○	230,44 €

XARELTO (Abacus) ▼ ▽ ⚡

rivaroxaban compr. pellic. (distribution parallèle)	R/		229,91 €
---	----	--	----------

2.1.2.2. Anticoagulants par voie parentérale

2.1.2.2.1. Héparines

2.1.2.2.1.1. Héparines non fractionnées

Positionnement

- Voir 2.1.2.
- Les héparines non fractionnées (classiques) sont de moins en moins utilisées dans la prévention thromboembolique veineuse.
- Les héparines non fractionnées (classiques) sont encore utilisées pour une anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque hémorragique très élevé, insuffisance rénale sévère). Elles ont pour avantages

que leur effet est rapidement réversible et qu'elles ne sont pas éliminées par voie rénale.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde; aussi en prévention dans certaines interventions chirurgicales.
- Infarctus aigu du myocarde, angor instable.
- Prévention d'une thrombose au niveau d'une voie centrale et en cas de circulation extracorporelle, par ex. en cas de dialyse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie: fréquent (même dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement), hyperkaliémie (voir Intro.6.2.7.), augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; ostéoporose et alopecie en cas d'utilisation prolongée (p.ex. en cas de grossesse).

Grossesse et allaitement

- Les héparines sont considérées comme sûres pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'héparinothérapie sera si possible interrompue peu de temps avant l'accouchement en raison du risque d'hémorragie.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparines à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Suivre le temps de thromboplastine partielle activé (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT ou temps de

céphaline activé, TCA) en cas d'utilisation à dose curative.

– Suivre le taux de plaquettes en cas de traitement de plus de 5 jours, surtout pendant les premières semaines de traitement.

– Suivre la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.

– Antidote: 1.000 UI de protamine par voie intraveineuse par 1.000 UI d'héparine (à renouveler si nécessaire, voir 20.1.1.2.).

Posol.

- traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire:

- perfusion i.v. 20.000 à 40.000 UI par 24 heures, après un bolus i.v. de 5.000 ou 10.000 UI

- injection i.v. 5.000 à 10.000 UI toutes les 4 à 6 heures (avec augmentation du risque d'hémorragie lors des pics de l'effet anticoagulant)

- injection s.c. 10.000 UI toutes les 8 heures

- infarctus et angor instable: perfusion de 30.000 UI par 24 heures, après un bolus i.v. de 5.000 ou 10.000 UI

HEPARINE LEO (Leo) \mathcal{G} \mathcal{H}

héparine, sodium

sol. inj./perf. i.v. [flac.]

10 x 10 ml 100 UI/1 ml P/

50 x 5 ml 5.000 UI/1 ml U.H.

33,67 €

[124 €]

HEPARINE NATRIUM B. BRAUN (B. Braun) \mathcal{G} \mathcal{H}

héparine, sodium

sol. inj./perf. i.v. [flac.]

10 x 5 ml 5.000 UI/1 ml U.H.

[53 €]

2.1.2.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire

Positionnement

– Voir 2.1.2.

– Les héparines de bas poids moléculaire ont une longue demi-vie et une biodisponibilité élevée.

– En l'absence d'études comparatives directes, il n'est pas prouvé que les diverses molécules au sein de ce groupe diffèrent entre elles en termes d'efficacité et d'effets indésirables.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

– Prévention primaire de la thrombose veineuse profonde lors d'interventions chirurgicales à risque thrombogène modéré à élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, abdominale ou pelvienne), ou en cas d'immobilisation prolongée chez des patients alités atteints d'une affection médicale aiguë et à haut risque thromboembolique.

– Angor instable et syndrome coronarien aigu, en association à l'acide acétylsalicylique.

– Accident vasculaire cérébral ischémique aigu (confirmé par imagerie), en association à l'acide acétylsalicylique.

– En remplacement des antagonistes de la vitamine K pendant la grossesse ou en cas d'intervention avec un risque hémorragique élevé.

– Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle dans l'hémodialyse.

Contre-indications

– Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.

– Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.

– Endocardite bactérienne aiguë.

– Nadroparine: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Hémorragie.

– Thrombopénie: fréquent, mais risque plus faible qu'avec les héparines non fractionnées; des cas de thrombocytose ont également été signalés.

– Hyperkaliémie (voir Intro.6.2.7.).

– Élévation transitoire des enzymes hépatiques.

– Rare: réactions allergiques; ostéopore et alopecie en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

– Les héparines de bas poids moléculaire sont considérées comme sûres pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'héparinothérapie sera si possible interrompue peu de temps avant l'accouchement en raison du risque d'hémorragie.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparines de bas poids moléculaire à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

– Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

– Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.

– La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

– Un suivi clinique minutieux est recommandé en cas d'insuffisance rénale et chez les patients extrêmement maigres.
 – Suivre le taux de plaquettes en cas de traitement de plus de 5 jours, surtout pendant les premières semaines de traitement.
 – Suivre la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.
 – Antidote: la protamine ne neutralise que partiellement l'effet des héparines de bas poids moléculaire: 1.400 UI de protamine par voie intraveineuse neutralisent environ 1.000 UI anti-Xa d'une héparine de bas poids moléculaire (à renouveler si nécessaire) (pour la protamine, voir 20.1.1.2.).

Posologie

– Les héparines de bas poids moléculaire sont administrées par voie sous-cutanée et ne nécessitent généralement pas de monitoring. Une adaptation de la dose s'impose en cas d'insuffisance rénale.
 – Les concentrations des héparines de bas poids moléculaire dans les diverses spécialités sont exprimées ci-dessous en unités d'activité anti-facteur Xa (UI anti-Xa).

– La posologie mentionnée pour chaque produit est celle du traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et celle de la prévention des thromboembolies veineuses chez les patients à faible risque thromboembolique. En cas de haut risque thromboembolique, les doses seront plus élevées. Lors d'interventions chirurgicales, il n'est pas clairement établi si la première dose doit être administrée avant ou après l'intervention.

– La durée de traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire est généralement de 10 jours, après quoi le traitement est poursuivi par un antagoniste de la vitamine K ou un AOD.

Daltéparine

Posol.

- traitement: 200 UI anti-Xa/kg/j. en 1 à 2 injections
 - prévention: 2.500 UI anti-Xa p.j. en 1 injection; en cas de risque élevé: 5.000 UI anti-Xa p.j. en 1 à 2 injections

FRAGMIN (Pfizer)

daltéparine, sodium
 sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
 10 x 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml R/b \circ 25,58 €
 10 x 5.000 UI anti-Xa/0,2 ml R/b \circ 40,35 €

Énoxaparine

Posol.

- traitement: 150 UI anti-Xa/kg/j. en 1 injection, ou 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures
 - prévention:
 • patients chirurgicaux: 2.000 UI anti-Xa p.j. en 1 injection; en cas de risque élevé: 4.000 UI anti-Xa p.j. en 1 injection
 • patients médicaux: 4.000 UI anti-Xa p.j. en 1 injection

CLEXANE (Sanofi Belgium)

énoxaparine, sodium
 sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
 10 x 2.000 UI anti-Xa/0,2 ml (20 mg/0,2 ml) R/b \circ 23,68 €
 10 x 4.000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) R/b \circ 39,27 €
 10 x 6.000 UI anti-Xa/0,6 ml (60 mg/0,6 ml) R/b \circ 45,63 €
 10 x 8.000 UI anti-Xa/0,8 ml (80 mg/0,8 ml) R/b \circ 51,96 €
 10 x 10.000 UI anti-Xa/1 ml (100 mg/1 ml) R/b \circ 58,31 €
 10 x 12.000 UI anti-Xa/0,8 ml (120 mg/0,8 ml) R/b \circ 80,22 €
 10 x 15.000 UI anti-Xa/1 ml (150 mg/1 ml) R/b \circ 83,76 €

Nadroparine

Posol.

- traitement: 171 UI anti-Xa/kg/j. en 1 injection (Fraxodi[®]) ou 86 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures (Fraxiparine[®])
 - prévention:
 • patients chirurgicaux: 2.850 UI anti-Xa p.j. en 1 injection; en cas de risque élevé: jusqu'à max. 5.700 UI anti-Xa p.j. en 1 injection (en fonction du poids corporel, voir RCP)
 • patients médicaux: 3.800 UI anti-Xa p.j. en 1 injection; 5.700 UI anti-Xa p.j. en 1 injection si poids corporel > 70 kg

FRAXIPARINE (Mylan EPD)

nadroparine, calcium
 sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
 10 x 2.850 UI anti-Xa/0,3 ml R/b \circ 23,84 €
 10 x 3.800 UI anti-Xa/0,4 ml R/b \circ 29,23 €
 10 x 5.700 UI anti-Xa/0,6 ml R/b \circ 37,26 €
 10 x 7.600 UI anti-Xa/0,8 ml R/b \circ 47,41 €
 10 x 9.500 UI anti-Xa/1 ml R/b \circ 57,63 €

FRAXODI (Mylan EPD)

nadroparine, calcium
 sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
 10 x 11.400 UI anti-Xa/0,6 ml R/b \circ 78,41 €
 10 x 15.200 UI anti-Xa/0,8 ml R/b \circ 101,36 €
 10 x 19.000 UI anti-Xa/1 ml R/b \circ 124,27 €

Tinzaparine*Posol.*

- traitement: 175 UI anti-Xa/kg/j. en 1 injection
- prévention:
 - patients chirurgicaux et médicaux: 3.500 UI anti-Xa p.j. en 1 injection;
 - en cas de risque élevé: 4.500 UI anti-Xa p.j. en 1 injection

INNOHEP (Leo) C_6H_5

tinzaparine, sodium

sol. inj. s.c. [ser. préremplie]

10 x 2.500 UI anti-Xa/0,25 ml	R/b C	25,76 €
10 x 3.500 UI anti-Xa/0,35 ml	R/b C	29,38 €
10 x 4.500 UI anti-Xa/0,45 ml	R/b C	37,62 €
10 x 10.000 UI anti-Xa/0,5 ml	R/b C	74,67 €
10 x 14.000 UI anti-Xa/0,7 ml	R/b C	100,69 €
10 x 18.000 UI anti-Xa/0,9 ml	R/b C	120,45 €

2.1.2.2.1.3. Héparinoïdes

Le danaparoiède est un héparinoïde de bas poids moléculaire.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention et traitement de la thrombose veineuse profonde chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'une thrombopénie induite par l'héparine.

Contre-indications

– Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
 – Endocardite bactérienne aiguë.
 – Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP).

Effets indésirables

– Hémorragie.
 – Augmentation transitoire des enzymes hépatiques, rash.
 – Rare: thrombopénie.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparinoïdes à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

– Concernant l'interruption préopératoire: voir 2.1.
 – La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel

en raison d'un risque accru d'hémorragie.

Danaparoiède**ORGARAN (Mylan EPD) C_6H_5**

danaparoiède, sodium

sol. inj./perf. i.v./s.c. [amp.]

10 x 750 UI anti-Xa/0,6 ml

U.H.

[442 €]

2.1.2.2.2. Bivalirudine

La bivalirudine inhibe directement la thrombine.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Anticoagulation en cas d'intervention coronaire percutanée, toujours en association à l'acide acétylsalicylique et au clopidogrel.

– Angor instable ou infarctus de myocarde, chez les patients devant bénéficier d'une intervention urgente.

Contre-indications

– Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
 – Prothèses valvulaires.
 – Endocardite bactérienne aiguë.
 – Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.
 – Troubles gastro-intestinaux, augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
 – Rare: réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

– On dispose de très peu de données quant à un éventuel effet néfaste de la bivalirudine pendant la grossesse; la plus grande prudence est de rigueur.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de la bivalirudine à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

– En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés.

– Il n'est pas possible de monitorer le traitement anticoagulant.

BIVALIRUDIN ACCORD HEALTHCARE
(Accord) ▽ 0,0

bivalirudine
sol. inj./perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 250 mg U.H. [185 €]

2.1.2.2.3. Fondaparinux

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique spécifique du facteur Xa.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure, et chez les patients à risque élevé après chirurgie abdominale et en cas d'immobilisation prolongée.
- Syndrome coronarien aigu (angor instable et infarctus du myocarde).
- Thrombose veineuse superficielle aiguë symptomatique et étendue des membres inférieurs.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques, rash.
- Rare: anémie, thrombopénie.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association du fondaparinux à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés.
- Il n'est pas possible de monitorer le traitement anticoagulant.

Posol. prévention: 2,5 mg p.j. en 1 injection

ARIXTRA (Mylan EPD) 

fondaparinux, sodium
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
10 x 2,5 mg/0,5 ml R/B/O 53,06 €
(i.v.: exceptionnellement, voir RCP)

2.1.2.2.4. Protéine C

La protéine C est un dérivé du plasma humain.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercoagulabilité due à un déficit congénital en protéine C.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Risque de transmission d'infections comme avec tous les dérivés du sang.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de la protéine C à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

CEPROTIN (Takeda)

protéine C (plasma humain)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 UI + 5 ml solv. U.H. [847 €]

2.1.2.2.5. Antithrombine

L'antithrombine est un dérivé du plasma humain.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement des accidents thromboemboliques chez les patients avec un déficit congénital ou acquis en antithrombine.

Contre-indications

- Antécédents de thrombocytopénie induite par les héparines.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Risque de transmission d'infections comme avec tous les dérivés du sang.
- Rare: thrombopénie.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de l'antithrombine à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

CONCENTRÉ D'ANTITHROMBINE III BAXALTA
(Takeda)

antithrombine (plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 UI + 10 ml solv. U.H. [188 €]
1 x 1.000 UI + 20 ml solv. U.H. [370 €]
(avec aiguilles et set de perfusion)

2.1.3. THROMBOLYTIQUES

Les thrombolytiques permettent de dissoudre des thrombi récents en transformant le plasminogène en plasmine qui exerce une activité fibrinolytique.

Indications (synthèse du RCP)

- Altéplase: infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire, AVC ischémique.
- Ténecteplase: infarctus aigu du myocarde.
- Urokinase: embolie pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne, péricardite.
- Pancréatite aiguë.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Altéplase en cas d'AVC: également contre-indiquée en cas de convulsions, d'hyper ou hypoglycémie, d'antécédents d'AVC sévère, d'AVC récent (3 derniers mois) ou d'AVC chez les diabétiques.
- Urokinase: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thrombolytiques à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Altéplase

ACTILYSE (Boehringer Ingelheim)

altéplase (biosynthétique)		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1 x 20 mg + 20 ml solv.	U.H.	[241 €]
1 x 50 mg + 50 ml solv.	U.H.	[488 €]

Ténecteplase

METALYSE (Boehringer Ingelheim)

ténecteplase (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
1 x 10.000 U + 10 ml solv.	U.H.	[740 €]

Urokinase

ACTOSOLV (Eumedica) U^{H}

urokinase		
sol. inj./perf. (pdr) i.v./i.artér. [flac.]		
1 x 100.000 UI	U.H.	[59 €]
1 x 600.000 UI	U.H.	[329 €]

2.1.4. AUTRES ANTITHROMBOTIQUES

Le caplacizumab est un anticorps monoclonal qui inhibe l'aggrégation plaquettaire en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis, en se liant spécifiquement au facteur de von Willebrandt.

Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides extraits de la muqueuse intestinale de porcs.

Indications (synthèse du RCP)

- Caplacizumab: traitement des adultes et adolescents de plus de 12 ans (avec un poids corporel de plus de 40 kg) présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTA).
- Défibrotide: maladie veino-occlusive hépatique sévère dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Contre-indications

- Défibrotide: utilisation concomitante d'un traitement thrombolytique.

Effets indésirables

- Caplacizumab: saignements, céphalées, urticaire, fatigue, fièvre.
- Défibrotide: hémorragie, hypotension, vomissements.

Interactions

- Caplacizumab: risque accru d'hémorragie lors de la prise concomitante d'anticoagulants, d'héparine à haute dose ou d'antiplaquettaires.
- Défibrotide: risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

CABLIVI (Abylnx) $\nabla \nabla$

caplacizumab (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v./s.c.		
[flac. + ser. préremplie]		
1 x 10 mg + 1 ml solv.	U.H.	[3.635 €]
(médicament orphelin)		

DEFITELIO (Jazz Pharmaceuticals) $\nabla \nabla$

défibrotide		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
10 x 200 mg/2,5 ml	R/	4.515,60 €
(médicament orphelin)		

2.2. Antihémorragiques

Ce chapitre reprend successivement:

- les facteurs de coagulation et anticorps monoclonaux
- les antifibrinolytiques
- l'étamsylate
- les préparations à usage local.

Les autres produits utilisés dans le cadre d'hémorragies sont les suivants.

- Protamine: antidote des héparines (*voir 2.1.2.2.1. et 20.1.1.2.*).
- Vitamine K: antidote des antagonistes de la vitamine K (*voir 2.1.2.1.1. et 14.2.1.4.*).
- Idarucizumab: anticorps monoclonal utilisé comme antidote du dabigatran en cas de surdosage (*voir 20.1.1.4. et Folia de mai 2016*).
- Desmopressine (*voir 5.5.2.*), un analogue de l'hormone antidiurétique: anti-hémorragique en cas de dysfonctionnement plaquettaire, dans les formes mineures d'hémophilie A (hémophilie classique) ou dans la maladie de von Willebrand, souvent en association à un antifibrinolytique. Elle est utilisée en outre comme hémostatique chez des patients cirrhotiques et urémiques ou après chirurgie cardio-pulmonaire.
- Somatostatine (*voir 5.5.5.*): traitement des hémorragies gastro-intestinales secondaires à un ulcère ou à une gastrite érosive.

2.2.1. FACTEURS DE COAGULATION ET ANTICORPS MONOCLONAUX

Les facteurs de coagulation sont indiqués en cas d'hémorragies liées à une carence en ceux-ci. Ils sont préparés à partir de plasma humain (dérivés du plasma) ou produits par la technologie recombinante. Lors de la préparation de dérivés du plasma, on fait appel à des méthodes d'inactivation virale, comme p.ex. le solvant/détergent, le traitement par la chaleur ou la nanofiltration.

Les facteurs de coagulation biosynthétiques VII, VIII et IX sont appelés respectivement eptacog alfa, octocog alfa et nonacog alfa. Le damoctocog alfa pégol, l'efmorococog alfa, le lonococog alfa, le morococog alfa, le simococog alfa, le turococog alfa et le susococog alfa sont des analogues biosynthétiques du facteur VIII. L'albutrèpénonacog alfa, l'eftrènonacog alfa, le nonacog bêta pegol et le nonacog gamma sont des analogues biosynthétiques du facteur IX.

L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant aux facteurs IX activé et X pour compenser le déficit en facteur VIII de l'hémophilie A.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement et prophylaxie des hémorragies liées à une carence congénitale en facteurs de coagulation ou (pour certains produits) liées à une hémophilie acquise.

Contre-indications

- Facteur IX: coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Concentré de complexe prothrombinique: angor, antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Facteurs de coagulation activés: coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), affections hépatiques sévères, infarctus du myocarde, thrombose aiguë et/ou embolie.

Effets indésirables

- Risque de réactions d'hypersensibilité parfois graves.
- Risque de transmission d'infections avec les dérivés du sang.
- Risque d'apparition d'anticorps neutralisants.
- Emicizumab: arthralgies, céphalées, diarrhée, myalgie et pyrexie; microangiopathie thrombotique et thromboembolie.

Grossesse et allaitement

– Emicizumab: les femmes en âge de procréer doivent recevoir une contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Facteur VIII ou antihémothophilique A et anticorps monoclonaux utilisés dans l'hémophilie A

ADVATE (Takeda)

octocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]	
250 UI + 2 ml solv.	R/a! O 174,66 €
500 UI + 2 ml solv.	R/a! O 339,70 €
1.000 UI + 2 ml solv.	R/a! O 669,78 €
1.500 UI + 2 ml solv.	R/a! O 999,88 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 1.329,96 €
3.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 1.990,14 €

ADYNOVI (Takeda) ▼

rurioctocog alfa pégol (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]	
250 UI + 2 ml solv.	R/a! O 258,24 €
500 UI + 2 ml solv.	R/a! O 500,78 €
1.000 UI + 2 ml solv.	R/a! O 985,82 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 1.833,17 €

AFSTYLA (CSL Behring) ▼

lonocotocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
250 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 203,77 €
500 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 397,95 €
1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 786,29 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 1.562,97 €

ELOCTA (Swedish Orphan)

efmorotocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]	
250 UI + 3 ml solv.	R/a! O 222,92 €
500 UI + 3 ml solv.	R/a! O 436,23 €
1.000 UI + 3 ml solv.	R/a! O 862,86 €
1.500 UI + 3 ml solv.	R/a! O 1.289,49 €
2.000 UI + 3 ml solv.	R/a! O 1.716,12 €
3.000 UI + 3 ml solv.	R/a! O 2.569,38 €

FACTANE (C.A.F. - D.C.F.)

facteur VIII (plasma humain)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
1.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 786,29 €
2.000 UI + 10 ml solv.	R/a! O 1.562,97 €

HEMLIBRA (Roche) ▼ ▼

émicizumab (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [flac.]	
1 x 30 mg/1 ml	R/a! O 2.534,59 €
1 x 60 mg/0,4 ml	R/a! O 5.059,58 €
1 x 105 mg/0,7 ml	R/a! O 8.847,06 €
1 x 150 mg/1 ml	R/a! O 12.634,53 €

JIVI (Bayer) ▼

damotocog alfa pégol (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]	
1 x 500 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 436,23 €
1 x 1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 862,86 €
1 x 2.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 1.716,12 €
1 x 3.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 2.569,38 €

KOVALTRY (Bayer)

octocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]	
250 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 192,35 €
500 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 375,11 €
1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 740,61 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 1.427,35 €
3.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 2.197,93 €

NOVOEIGHT (Novo Nordisk)

turoctocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]	
250 UI + 4 ml solv.	R/a! O 198,30 €
500 UI + 4 ml solv.	R/a! O 387,01 €
1.000 UI + 4 ml solv.	R/a! O 764,41 €
1.500 UI + 4 ml solv.	R/a! O 1.141,81 €
2.000 UI + 4 ml solv.	R/a! O 1.519,21 €
3.000 UI + 4 ml solv.	R/a! O 2.274,02 €

NUVIQ (Octapharma)

simotocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]	
250 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 198,30 €
500 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 387,01 €
1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 764,41 €
2.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a! O 1.519,21 €

OBIZUR (Takeda) ▼ ▼

susotocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]	
500 UI + 1 ml solv.	U.H. [1.076 €]
(uniquement en cas d'hémophilie acquise)	

OCTANATE (Octapharma)

facteur VIII (plasma humain)	
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
250 UI + 5 ml solv.	R/a! O 198,30 €
500 UI + 5 ml solv.	R/a! O 438,06 €
1.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 764,41 €

RECOMBIMATE (Takeda)

octocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
250 UI + 10 ml solv.	R/a! O 233,35 €
500 UI + 10 ml solv.	R/a! O 451,69 €
1.000 UI + 10 ml solv.	R/a! O 888,25 €

REFACTO AF (Pfizer)

morotocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [ser. préremplie]	
250 UI + 4 ml solv.	R/a! O 203,77 €
500 UI + 4 ml solv.	R/a! O 397,95 €
1.000 UI + 4 ml solv.	R/a! O 786,29 €
2.000 UI + 4 ml solv.	R/a! O 1.562,97 €
3.000 UI + 4 ml solv.	R/a! O 2.339,65 €

Facteur von Willebrand

WILFACTIN (C.A.F. - D.C.F.)

facteur von Willebrand (plasma humain)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
1.000 UI + 10 ml solv.	R/a! O 896,95 €

Facteur VIII + facteur von Willebrand

HAEMATE P (CSL Behring)

facteur VIII (plasma humain) 500 UI	
facteur von Willebrand (plasma humain) 1.200 UI	
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
flacon + 10 ml solv.	R/a! O 381,54 €
facteur VIII (plasma humain) 1.000 UI	
facteur von Willebrand (plasma humain) 2.400 UI	
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
flacon + 15 ml solv.	R/a! O 753,47 €
(aussi en cas d'hémophilie acquise)	

WILATE (Octapharma)

facteur VIII (plasma humain) 500 UI
facteur von Willebrand (plasma humain) 500 UI
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
flacon + 5 ml solv. R/a! O 344,34 €

facteur VIII (plasma humain) 1.000 UI
facteur von Willebrand (plasma humain) 1.000 UI
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
flacon + 10 ml solv. R/a! O 679,08 €

Facteur IX ou antihémophilique B
ALPROLIX (Swedish Orphan) ▼

eftrénonacog alfa (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]
250 UI + 5 ml solv. R/a! O 345,50 €
500 UI + 5 ml solv. R/a! O 663,25 €
1.000 UI + 5 ml solv. R/a! O 1.339,53 €
2.000 UI + 5 ml solv. R/a! O 2.641,24 €
3.000 UI + 5 ml solv. R/a! O 3.797,12 €
(médicament orphelin)

BENEFIX (Pfizer)

nonacog alfa (biosynthétique)
sol. perf. (pdr + solv.) i.v.
[flac. + ser. préremplie]
500 UI + 5 ml solv. R/a! O 310,15 €
1.000 UI + 5 ml solv. R/a! O 610,69 €
2.000 UI + 5 ml solv. R/a! O 1.211,75 €
(médicament orphelin)

IDELVION (CSL Behring) ▼

albutrérénonacog alfa (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
250 UI + 2,5 ml solv. R/a! O 551,09 €
500 UI + 2,5 ml solv. R/a! O 1.092,58 €
1.000 UI + 2,5 ml solv. R/a! O 2.175,57 €
2.000 UI + 5 ml solv. R/a! O 4.341,53 €
(médicament orphelin)

OCTANINE (Octapharma)

facteur IX (plasma humain)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
500 UI + 5 ml solv. R/a! O 250,24 €
1.000 UI + 10 ml solv. R/a! O 490,91 €

REFIXIA (Novo Nordisk) ▼

nonacog bêta pégol (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]
500 UI + 4 ml solv. R/a! O 826,70 €
1.000 UI + 4 ml solv. R/a! O 1.643,57 €
2.000 UI + 4 ml solv. R/a! O 3.277,55 €

RIXUBIS (Takeda)

nonacog gamma (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
250 UI + 5 ml solv. R/a! O 159,88 €
500 UI + 5 ml solv. R/a! O 310,15 €
1.000 UI + 5 ml solv. R/a! O 610,69 €
2.000 UI + 5 ml solv. R/a! O 1.211,76 €

Facteur XIII
CLUVOT (CSL Behring)

facteur XIII (plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
250 UI + 4 ml solv. U.H. [133 €]

Concentré de complexe prothrombinique
COFACT (Sanquin)

facteur II 140 à 350 UI
facteur VII 70 à 200 UI
facteur IX 250 UI
facteur X 140 à 350 UI
protéine C 111 à 390 UI
protéine S 10 à 80 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
flacon + 10 ml solv. U.H. [148 €]
(plasma humain)

facteur II 280 à 700 UI
facteur VII 140 à 400 UI
facteur IX 500 UI
facteur X 280 à 700 UI
protéine C 222 à 780 UI
protéine S 20 à 160 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
flacon + 20 ml solv. U.H. [297 €]
(plasma humain)

CONFIDEX (CSL Behring)

facteur II 400 à 960 UI
facteur VII 200 à 500 UI
facteur IX 400 à 620 UI
facteur X 440 à 1.200 UI
protéine C 300 à 900 UI
protéine S 240 à 760 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
flacon + 20 ml solv. U.H. [309 €]
(plasma humain)

OCTAPLEX (Octapharma)

facteur II 280 à 760 UI
facteur VII 180 à 480 UI
facteur IX 500 UI
facteur X 360 à 600 UI
protéine C 260 à 620 UI
protéine S 240 à 640 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
flacon + 20 ml solv. U.H. [300 €]
(plasma humain)

facteur II 560 à 1.520 UI
facteur VII 360 à 960 UI
facteur IX 1.000 UI
facteur X 720 à 1.200 UI
protéine C 520 à 1.240 UI
protéine S 480 à 1.280 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
flacon + 40 ml solv. U.H. [582 €]
(plasma humain)

Facteurs de coagulation activés
FEIBA (Takeda)

FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, contenant les facteurs activés du complexe prothrombinique, plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1.000 UI + 20 ml solv. U.H. [713 €]
(principalement facteur VIIa; aussi en cas d'hémophilie acquise)

NOVOSEVEN (Novo Nordisk) ▽

eptacog alfa (activé, biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v.
[flac. + ser. préremplie, 1 mg]
50.000 UI + 1 ml solv. U.H. [532 €]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v.
[flac. + ser. préremplie, 2 mg]
100.000 UI + 2 ml solv. U.H. [1.065 €]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v.
[flac. + ser. préremplie, 5 mg]
250.000 UI + 5 ml solv. U.H. [2.662 €]
(aussi en cas d'hémophilie acquise)

Fibrinogène**FIBCLOT (LFB)**

fibrinogène (plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1,5 g + 100 ml solv. U.H. [698 €]

FIBRYGA (Octapharma) ▼

fibrinogène (plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 g + 50 ml solv. U.H. [419 €]

RIASTAP (CSL Behring)

fibrinogène (plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 1 g U.H. [419 €]

2.2.2. ANTIFIBRINOLYTIQUES**Positionnement**

– L'utilisation chronique d'antifibrinolytiques n'est pas indiquée en prévention des hémorragies, certainement pas chez les patients avec un risque accru de thrombose.

Indications (synthèse du RCP)

– Acide tranexamique: ménorragies (p.ex. à la suite de la mise en place d'un DIU au cuivre), certains types d'interventions chirurgicales (prostatectomie, amygdaléctomie, extraction dentaire).

– Aprotinine: prévention des hémorragies lors d'un pontage aorto-coronarien chez des patients à haut risque d'hémorragie.

Contre-indications

– Thromboembolie artérielle ou veineuse ou antécédents de telles affections.
– Antécédents de convulsions.
– Acide tranexamique: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Acide tranexamique: insuffisance rénale sévère, effets indésirables gastro-intestinaux, formation de thrombus au niveau de l'uretère ou de la vessie en cas de saignement au niveau des voies urinaires.

– Aprotinine: choc anaphylactique, insuffisance rénale, thrombose, ischémie.

Interactions

– Risque accru de thrombose en association avec des médicaments augmentant le risque de thrombo-embolique (p.ex. les estrogènes).

Acide tranexamique

Posol. per os: 2 à 4,5 g p.j. en 1 à plusieurs prises

EXACYL (Sanofi Belgium) Ⓢ

acide tranexamique
compr. pellic.
100 x 250 mg R/b O 19,60 €
20 x 500 mg R/b O 12,87 €
sol. (unidosé)
10 x 1 g/10 ml R/b O 13,36 €
sol. inj. i.v. [amp.]
6 x 500 mg/5 ml R/b O 12,01 €

Aprotinine**TRASYLLOL (Nordic Pharma) ▼**

aprotinine
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
1 x 500.000 UIK/50 ml U.H. [74 €]

2.2.3. ÉTAMSYLATE**Positionnement**

– L'étamsylate, un hémostatique aspécifique, est utilisé sans beaucoup d'arguments dans des hémorragies sans origine précise. En présence d'une hémorragie, il faut d'abord chercher à en découvrir l'origine.

Effets indésirables

– Céphalées, rash, hyperthermie.
– Administration orale: aussi troubles gastro-intestinaux.
– Administration intraveineuse: aussi hypotension.

DICYNONE (Vifor)

étamsylate
compr. (séc.)
20 x 250 mg R/ 11,85 €
sol. inj./buv. i.m./i.v./or. [amp.]
6 x 250 mg/2 ml R/ 8,84 €

2.2.4. PRÉPARATIONS À USAGE LOCAL**Positionnement**

– Ces préparations sont proposées pour favoriser l'hémostase et la cicatrisation, p.ex. lors d'interventions chirurgicales. On ne dispose pas de preuves d'efficacité sur des critères d'évaluation cliniques.

Effets indésirables

– Risque de transmission d'infections avec les dérivés du sang.

ARTISS (Baxter) ▽

composant I			
aprotinine 3.000 UIK/1 ml			
fibrinogène (plasma humain) 91 mg/1 ml			
colle (sol.) [ser. préremplie] (I)			
composant II			
calcium, chlorure 4,44 mg/1 ml			
thrombine (plasma humain) 4 UI/1 ml			
colle (sol.) [ser. préremplie] (II)			
2 ml (I+II)	R/	126,98 €	
4 ml (I+II)	R/	223,67 €	
(solutions congelées)			

EVICEL (Omxix) ▽

composant I			
protéines totales (y compris fibrinogène et fibro-			
nectine, plasma humain) 80 à 120 mg/1 ml			
colle (sol.) [flac.] (I)			
composant II			
thrombine (plasma humain)			
800 à 1.200 UI/1 ml			
colle (sol.) [flac.] (II)			
2 ml (I+II)	U.H.	[104 €]	
4 ml (I+II)	U.H.	[166 €]	
10 ml (I+II)	U.H.	[416 €]	
(solutions congelées)			

TACHOSIL (Takeda)

fibrinogène (plasma humain) 5,5 mg/1 cm ²		
thrombine (plasma humain) 2 UI/1 cm ²		
éponge médic. épilés.		
1 x (3 x 2,5 cm)	U.H.	[42 €]
2 x (4,8 x 4,8 cm)	U.H.	[243 €]
1 x (9,5 x 4,8 cm)	U.H.	[221 €]

TISSEEL S/D (Baxter) ▽

composant I			
aprotinine 3.000 UIK/1 ml			
fibrinogène (plasma humain) 72 à 110 mg/1 ml			
facteur XIII (plasma humain) 0,6 à 10 UI/1 ml			
colle (sol.) [ser. préremplie] (I)			
composant II			
calcium, chlorure 4,44 mg/1 ml			
thrombine (plasma humain) 500 UI/1 ml			
colle (sol.) [ser. préremplie] (II)			
2 ml (I+II)	U.H.	[104 €]	
4 ml (I+II)	U.H.	[166 €]	
10 ml (I+II)	U.H.	[416 €]	
(solutions congelées)			

2.3. Médicaments de l'hématopoïèse

Ce chapitre reprend successivement:

- les médicaments de l'anémie
- les médicaments de la thrombopénie
- les médicaments de la neutropénie et dans la mobilisation des cellules souches.

2.3.1. MÉDICAMENTS DE L'ANÉMIE

L'anémie peut être causée par une diminution de la production ou une augmentation de la destruction des érythrocytes, ou par une perte de sang.

Le fer (voir 14.1.1.) est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine et est utilisé dans le traitement de l'anémie ferri-prive.

La vitamine B₁₂ (voir 14.2.2.5.) et l'acide folique (voir 14.2.2.6.) sont nécessaires à la production entre autres des globules rouges et sont utilisés en cas de déficit en vitamine B₁₂ ou en acide folique, et dans le traitement de l'anémie pernicieuse.

Érythropoïétines

- L'érythropoïétine stimule la production des globules rouges.
- Les époétines (érythropoïétines biosynthétiques) sont identiques à l'érythropoïétine humaine.

- La darbépoétine et l'époétine bêta sont des analogues de l'érythropoïétine qui doivent être administrés moins fréquemment que l'érythropoïétine.

Positionnement

- Les érythropoïétines sont prescrites à des patients présentant une anémie consécutive à une insuffisance rénale chronique ou à une chimiothérapie dans le but de diminuer la nécessité de transfusion sanguine et/ou d'améliorer la qualité de vie.
- Dans l'anémie associée à un cancer, l'administration d'érythropoïétine n'améliore pas la survie.

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie due à l'insuffisance rénale chronique.
- Transfusion sanguine autologue, anémie chez des prématurés ou dans le cadre d'une chimiothérapie.

Contre-indications

- Aplasie érythrocytaire pure (*pure red cell anemia*) après un traitement par des érythropoïétines.
- Hypertension non contrôlée.

Effets indésirables

- Voir *Folia de février 2008*.
- Symptômes grippaux, troubles gastro-intestinaux, céphalées, hypertension, rash (rarement syndrome de Stevens-Johnson et Nécrolyse Epidermique Toxique), hyperkaliémie.
- Thrombose, surtout avec des doses visant à atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl.
- Suspicion d'une progression de certaines affections malignes lors de l'usage dans le cadre d'une anémie consécutive à une chimiothérapie.
- Rarement: aplasie érythrocytaire pure (*pure red cell anemia*) chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique.

ARANESP (Amgen) © ▽

darbépoétine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
4 x 10 µg/0,4 ml	U.H.	[76 €]
4 x 20 µg/0,5 ml	U.H.	[151 €]
4 x 30 µg/0,3 ml	U.H.	[238 €]
4 x 40 µg/0,4 ml	U.H.	[303 €]
4 x 50 µg/0,5 ml	U.H.	[396 €]
4 x 60 µg/0,3 ml	U.H.	[476 €]
4 x 80 µg/0,4 ml	U.H.	[634 €]
4 x 100 µg/0,5 ml	U.H.	[770 €]
4 x 150 µg/0,3 ml	U.H.	[1.094 €]
1 x 300 µg/0,6 ml	U.H.	[541 €]
1 x 500 µg/1 ml	U.H.	[867 €]
sol. inj. s.c. SureClick [stylo prérempli]		
1 x 150 µg/0,3 ml	U.H.	[280 €]
1 x 300 µg/0,6 ml	U.H.	[541 €]
1 x 500 µg/1 ml	U.H.	[867 €]

BINOCRIT (Sandoz) © ▽

époétine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
6 x 1.000 UI/0,5 ml	U.H.	[43 €]
6 x 2.000 UI/1 ml	U.H.	[85 €]
6 x 3.000 UI/0,3 ml	U.H.	[122 €]
6 x 4.000 UI/0,4 ml	U.H.	[163 €]
6 x 6.000 UI/0,6 ml	U.H.	[245 €]
6 x 8.000 UI/0,8 ml	U.H.	[326 €]
6 x 10.000 UI/1 ml	U.H.	[408 €]
1 x 20.000 UI/0,5 ml	U.H.	[136 €]
1 x 30.000 UI/0,75 ml	U.H.	[204 €]
1 x 40.000 UI/1 ml	U.H.	[212 €]

EPREX (Janssen-Cilag) Ⓢ

époétine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
6 x 1.000 UI/0,5 ml	U.H.	[48 €]
6 x 2.000 UI/0,5 ml	U.H.	[97 €]
6 x 3.000 UI/0,3 ml	U.H.	[145 €]
6 x 4.000 UI/0,4 ml	U.H.	[193 €]
6 x 5.000 UI/0,5 ml	U.H.	[241 €]
6 x 6.000 UI/0,6 ml	U.H.	[290 €]
6 x 8.000 UI/0,8 ml	U.H.	[386 €]
6 x 10.000 UI/1 ml	U.H.	[483 €]
6 x 20.000 UI/0,5 ml	U.H.	[966 €]
6 x 40.000 UI/1 ml	U.H.	[1.651 €]

MIRCERA (Roche) Ⓢ

(méthoxypolyéthylène)glycol)époétine bêta (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
1 x 50 µg/0,3 ml	U.H.	[96 €]
1 x 75 µg/0,3 ml	U.H.	[144 €]
1 x 100 µg/0,3 ml	U.H.	[192 €]
1 x 150 µg/0,3 ml	U.H.	[287 €]
1 x 200 µg/0,3 ml	U.H.	[383 €]
1 x 250 µg/0,3 ml	U.H.	[479 €]

NEORECORMON (Roche) Ⓢ

époétine bêta (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
6 x 500 UI/0,3 ml	U.H.	[25 €]
6 x 2.000 UI/0,3 ml	U.H.	[100 €]
6 x 3.000 UI/0,3 ml	U.H.	[150 €]
6 x 4.000 UI/0,3 ml	U.H.	[191 €]
6 x 5.000 UI/0,3 ml	U.H.	[238 €]
6 x 6.000 UI/0,3 ml	U.H.	[286 €]
6 x 10.000 UI/0,6 ml	U.H.	[477 €]
4 x 30.000 UI/0,6 ml	U.H.	[954 €]

RETACRIT (Hospira) Ⓢ

époétine zêta (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
6 x 1.000 UI/0,3 ml	U.H.	[43 €]
6 x 2.000 UI/0,6 ml	U.H.	[85 €]
6 x 3.000 UI/0,9 ml	U.H.	[122 €]
6 x 4.000 UI/0,4 ml	U.H.	[163 €]
6 x 5.000 UI/0,5 ml	U.H.	[204 €]
6 x 6.000 UI/0,6 ml	U.H.	[245 €]
6 x 8.000 UI/0,8 ml	U.H.	[326 €]
6 x 10.000 UI/1 ml	U.H.	[408 €]
1 x 20.000 UI/0,5 ml	U.H.	[136 €]
1 x 30.000 UI/0,75 ml	U.H.	[204 €]
1 x 40.000 UI/1 ml	U.H.	[243 €]

2.3.2. MÉDICAMENTS DE LA THROMBOPÉNIE

L'eltrombopag et le romiplostim sont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, une hormone stimulant la production de plaquettes dans le sang.

Indications (synthèse du RCP)

- Purpura thrombocytopénique auto-immun idiopathique résistant aux autres traitements.
- Eltrombopag: aussi thrombocytopenie en cas d'hépatite C chronique, anémie aplastique sévère réfractaire aux autres traitements.

Effets indésirables

- Thromboembolie en cas d'augmentation exagérée du nombre de thrombocytes.
- Hémorragie à l'arrêt du traitement.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Eltrombopag: aussi hépatotoxicité.

– Romiplostim: aussi infections respiratoires.

Eltrombopag**REVOLADE (Novartis Pharma)**

eltrombopag (olamine)		
compr. pellic.		
28 x 25 mg	U.H.	[978 €]
28 x 50 mg	U.H.	[1.955 €]

Romiplostim**NPLATE (Amgen) ▽**

romiplostim (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr) s.c. [flac.]		
1 x 125 µg	U.H.	[303 €]
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]		
1 x 250 µg + 0,72 ml solv.	U.H.	[607 €]
1 x 500 µg + 1,2 ml solv.	U.H.	[1.213 €]

2.3.3. MÉDICAMENTS DANS LA NEUTROPÉNIE ET LA MOBILISATION DES CELLULES SOUCHES

Il s'agit des *Granulocyte colony-stimulating factors* (G-CSF), et du plérixafor qui est un inhibiteur des molécules d'adhésion des cellules souches.

Positionnement

– Les G-CSF sont utilisés pour combattre la neutropénie induite par un traitement cytostatique ou immunosuppresseur, mais aussi dans certains cas de neutropénie idiopathique ou congénitale. L'objectif est entre autres de limiter le risque et la durée des infections en augmentant le nombre de neutrophiles.

– Ils sont aussi utilisés pour la collecte de cellules souches hématopoïétiques dans la transplantation de moelle osseuse.

– Le plérixafor est utilisé, en association avec des G-CSF, pour la mobilisation des cellules souches du sang périphérique en cas d'autogreffe de moelle osseuse.

Effets indésirables

- Douleurs musculo-squelettiques, dysurie, céphalées, thrombopénie, anémie, troubles pulmonaires, hémoptysie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Administration et posologie

– Le lipetilgrastim et le pegfilgrastim sont des formes de filgrastim à longue durée d'action qui ne nécessitent qu'une seule injection par cure de chimiothérapie.

Filgrastim**ACCOFIL (Accord)**

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! ⊖ 249,61 €
5 x 48 MU/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)
R/a! ⊖ 348,16 €

NEUPOGEN (Amgen)

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [flac.]
5 x 30 MU/1 ml (0,3 mg/1 ml)
R/a! ⊖ 256,26 €
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! ⊖ 256,26 €
5 x 48 MU/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)
R/a! ⊖ 356,97 €

NIVESTIM (Hospira)

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 12 MU/0,2 ml (0,12 mg/0,2 ml)
R/a! ⊖ 111,52 €
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! ⊖ 249,61 €
5 x 48 MU/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)
R/a! ⊖ 348,16 €

TEVAGRASTIM (Teva)

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! ⊖ 256,27 €
5 x 48 MU/0,8 ml (0,48 mg/0,8 ml)
R/a! ⊖ 357,55 €

Lénograstime**GRANOCYTE (Pharma Logistics)**

lénograstime (biosynthétique)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v./s.c.
[flac. + ser. préremplie]
5 x 33,6 MU (0,263 mg) + 1 ml solv.
R/a! ○ 381,88 €

Lipegfilgrastim**LONQUEX (Teva)**

(lipeg)filgrastim (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [655 €]

Pegfilgrastim**NEULASTA (Amgen) ▼**

(peg)filgrastim (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [596 €]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie, kit Onpro]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [596 €]
(avec injecteur sur-corps)

PELGRAZ (Accord) ▼

(peg)filgrastim (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [596 €]

PELMEG (Mundipharma) ▼

(peg)filgrastim (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [596 €]

PELMEG (Abacus) ▼

(peg)filgrastim (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [596 €]
(distribution parallèle)

ZIEXTENZO (Sandoz) ▼

(peg)filgrastim (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [596 €]

Plérixafor**MOZOBIL (Sanofi Belgium) ♀♂**

plérixafor
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 24 mg/1,2 ml U.H. [5.989 €]
(médicament orphelin)

2.3.4. HYDROXYCARBAMIDE**Positionnement**

– L'hydroxycarbamide est à réserver aux formes graves de drépanocytose (*voir Folia de juillet 2017*).
– L'hydroxycarbamide est aussi utilisé comme antitumoral (*voir 13.1.2.4.*).

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses dans la drépanocytose (à partir de l'âge de 2 ans).

Contre-indications

– Immunosuppression.
– Grossesse et allaitement.
– Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Troubles hématologiques.
– Troubles gastro-intestinaux.
– Ulcères et autres troubles cutanéo-muqueux.
– Un risque d'affection maligne secondaire ne peut être exclu.

Grossesse et allaitement

– Il est recommandé d'arrêter l'hydroxycarbamide 3 à 6 mois avant une grossesse.
– L'allaitement est une contre-indication.

SIKLOS (Addmedica) ▼ ♀♂

hydroxycarbamide
compr. pellic.
60 x 100 mg R/a ○ 86,82 €

3. Système gastro-intestinal

- 3.1. Pathologie gastrique et duodénale
- 3.2. Spasmodiques
- 3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas
- 3.4. Antiémétiques
- 3.5. Laxatifs
- 3.6. Antidiarrhéiques
- 3.7. Affections inflammatoires de l'intestin
- 3.8. Pathologie anale

3.1. Pathologie gastrique et duodénale

Ce chapitre reprend:

- les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique
- les antiacides
- le bismuth.

Positionnement

- Voir la Fiche de transparence «Prise en charge des troubles gastriques».
- Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique constituent la base du traitement de l'ulcère gastro-duodénal et de l'œsophagite de reflux; en cas de symptômes de reflux peu sévères, les antiacides ont également une place.
- Il faut informer le patient du risque de rebond d'acidité à l'arrêt du traitement.
- Ulcère gastro-duodénal et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir 9.1.)
 - Les AINS sont souvent à l'origine d'un ulcère gastrique, surtout chez les personnes âgées. Leur usage est à éviter autant que possible dans cette tranche d'âge.
 - L'adjonction, à un AINS, d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou du misoprostol permet de réduire la toxicité gastro-intestinale des AINS, avec un effet protecteur sur les complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie. Cette protection gastrique est conseillée chez les patients à risque: personnes > 65 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), et traitement concomitant par un AINS ou un corticostéroïde, de l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant ou un anticoagulant. Une protection gastrique peut également être envisagée lors de la prise simultanée d'un AINS avec un ISRS, de la duloxétine, de la venlafaxine ou de la vortioxétine.
- Ulcère gastro-duodénal et traitements antithrombotiques
 - En cas de doses élevées d'acide acétylsalicylique, les mêmes conseils que pour les AINS s'appliquent en ce qui concerne les problèmes gastriques (voir plus haut).
 - En cas de faibles doses d'acide acétylsalicylique dans le cadre d'un risque cardiovasculaire accru (voir 2.1.1.1.), une protection gastrique peut être envisagée chez les personnes âgées de plus de 85 ans et chez les patients à risque (voir ci-dessus), pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme ne contrebalancent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés.
 - Chez les patients à risque élevé d'hémorragie (voir *calculateur de risque*) sous traitement par un anticoagulant oral direct (AOD) ou un antagoniste de la vitamine K, des IPP sont parfois proposés. Cette indication n'est pas reprise dans les RCP.
- Ulcère gastro-duodénal et infection à *H. pylori*
 - Chez de nombreux patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodénal, un *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est mis en évidence. Chez ces patients, il faut s'efforcer de l'éradiquer afin de prévenir les récurrences, ce qui permet d'éviter l'instauration d'un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.
 - L'éradication de *H. pylori* peut se faire grâce à un traitement associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avec des antibactériens. Après l'éradi-

cation de *H. pylori*, un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique dans le but de prévenir les récurrences ne se justifie pas.

- Le schéma thérapeutique suivant (quadrithérapie) est proposé sur base des données d'études randomisées, et est recommandé par la BAPCOC 2019.

Deux fois par jour pendant 10 jours en quadrithérapie:

un IPP (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg) avant le repas

+ amoxicilline 1 g

+ métronidazole 500 mg

+ clarithromycine 500 mg.

- Alternative proposée par la BAPCOC 2019, par exemple en cas d'allergie aux pénicillines: quadrithérapie pendant 10 jours avec un IPP (40 mg en 2 prises par jour) + bismuth (1.680 mg en 4 prises par jour) + tétracycline (1.500 mg en 4 prises par jour) + métronidazole (1.500 mg en 4 prises par jour).

- Un traitement séquentiel est parfois proposé comme suit: un IPP pendant 10 jours, en association avec de l'amoxicilline pendant 5 jours, puis, pendant les 5 jours suivants, avec de la clarithromycine + du métronidazole deux fois par jour. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité pour l'éradication de *H. Pylori* entre une quadrithérapie et un schéma séquentiel.

- En raison de l'augmentation rapide de la résistance, les quinolones n'ont pas leur place dans l'éradication de *H. pylori*.

- L'arrêt du tabagisme augmente les chances de succès de l'éradication.

- Il est important de contrôler l'éradication de *H. pylori* (p.ex. par un test respiratoire à l'urée marquée au C13) au moins 4 semaines après le traitement antibactérien (et au moins deux semaines après la prise d'IPP).

- La durée du traitement par IPP après l'éradication de *H. pylori* ne dépasse généralement pas 8 semaines dans l'ulcère gastrique, et ne dépasse pas 4 semaines dans l'ulcère duodénal.

- Chez les patients avec un risque accru d'ulcère qui doivent recevoir un AINS, certaines études suggèrent que l'éradication préalable de *H. pylori* diminue le risque d'ulcère.

- La plus-value de l'éradication de *H. pylori* dans la dyspepsie fonctionnelle (non ulcéreuse) est limitée.

– Symptômes de reflux gastro-œsophagien et œsophagite de reflux (voir *Folia d'août 2011*).

- La prise en charge médicamenteuse du reflux varie en fonction de la gravité des symptômes, et, si une endoscopie a été effectuée, en fonction des lésions observées à l'endoscopie.

- En présence de symptômes de reflux peu sévères, l'administration d'anti-acides par intermittence suffit souvent.

- En présence de symptômes plus importants, on peut opter pour la méthode *step-up* (antiacides; ensuite, si pas d'amélioration, un IPP d'abord à demi-dose, puis à dose complète), la méthode *step-down* (commencer par un IPP à dose complète suivi, en cas d'amélioration, d'une demi dose) ou la méthode *step-in* (à la demande un IPP par intermittence). Le traitement doit être arrêté après 4 à 8 semaines. En cas de symptômes récidivants, on privilégiera la prise d'IPP à la demande. En cas d'échec, on recherchera la plus faible dose d'entretien efficace possible.

- En présence de symptômes de reflux sévères associés à une gêne importante malgré des lésions seulement minimales à l'endoscopie voire une endoscopie normale, la prise en charge est la même.

- En présence de lésions importantes à l'endoscopie, on donne immédiatement un IPP pendant 4 à 8 semaines. Après guérison de l'œsophagite, l'objectif du traitement du reflux gastro-œsophagien est uniquement symptomatique; un traitement continu par des IPP est à éviter et on recherchera en tout cas la plus faible dose efficace. Il faut informer le patient du risque de rebond d'acidité à l'arrêt du traitement.

- Il n'y a probablement pas de différence d'efficacité entre les différents IPP.

- L'efficacité des gastroprokinétiques métoclopramide et dompéridone dans le reflux est douteuse.

- L'œsophagite de reflux n'est pas une indication pour l'éradication de *H. pylori*.

- Nourrissons: le reflux est une plainte fréquente chez les nourrissons. Un traitement médicamenteux (par un IPP) ne se justifie que chez les enfants présentant une maladie de reflux associée à des symptômes inquiétants (p.ex. évolution pondérale anormale) ou à des complications (p.ex. œsophagite).

Après 4 semaines, le traitement doit être évalué et il faut diminuer progressivement le traitement. L'utilisation d'IPP chez les nourrissons qui ne font que régurgiter n'est pas indiquée.

Grossesse et allaitement

- Reflux gastro-œsophagien pendant la grossesse et la période d'allaitement
 - Voir *Folia d'avril 2017*.
- Grossesse. En présence de symptômes peu sévères, des mesures hygiéno-diététiques constituent la base du traitement. En présence de plaintes plus sévères, les antiacides sont les médicaments de premier choix. Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés avec des antiacides, on peut utiliser un inhibiteur de la pompe à protons (IPP, l'oméprazole comme premier choix). Il n'y a aucun indice d'un effet tératogène associé à ces médicaments.
- Allaitement. Rien n'indique que les antiacides ou et les IPP causent des problèmes chez l'enfant allaité, mais les données leur utilisation sont très limitées.
- Les gastroprocinétiques n'ont pas de place.

3.1.1. INHIBITEURS DE LA SÉCRÉTION ACIDE GASTRIQUE

3.1.1.1. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Positionnement

- Voir 3.1.

Indications (synthèse du RCP)

- Ulcère gastro-duodéal.
- Prévention des ulcères chez les patients à risque qui prennent des AINS (voir 3.1.).
- Symptômes de reflux et œsophagite de reflux. La dyspepsie sans lien avec le reflux n'est pas une indication.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Contre-indications

- Sur le site Web *genesmiddelen-bijlevercirrose.nl*, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole sont considérés comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Nausées, diarrhée, céphalées, rash.
- Rebond d'acidité gastrique après arrêt du traitement.
- Rare: infections gastro-intestinales (p.ex. par *Clostridium difficile*) et risque accru de diarrhée du voyageur, affections cutanées (parfois sévères), néphrite interstitielle. En cas d'usage prolongé, ostéoporose avec risque accru de fractures, déficience en vitamine B₁₂ et hypomagnésémie [voir *Folia de novembre 2016*].

Interactions

- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption d'itraconazole, de fer, de certains

inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases).

- Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate (en particulier s'il est pris à hautes doses). En cas de prise concomitante de méthotrexate à hautes doses, il est préférable d'interrompre temporairement l'IPP.

– Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des substrats du CYP2C19. L'oméprazole et l'ésoméprazole (l'isomère S de l'oméprazole) sont de plus des inhibiteurs du CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3*). Le lansoprazole est de plus un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3*). L'oméprazole et l'ésoméprazole (et dans une moindre mesure le lansoprazole) peuvent freiner la transformation du clopidogrel en son métabolite actif, avec diminution de l'effet antiagrégant. L'impact clinique de cette interaction n'est pas clair [voir 2.1.1.2.1. et *Folia de juin 2013*]. Si la prise simultanée de clopidogrel et d'un IPP s'avère essentielle, il semble plus prudent d'éviter l'oméprazole et l'ésoméprazole.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation chronique d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

Ésoméprazole

Posol. per os:
 œsophagite de reflux
 - traitement: 40 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention des récurrences: 20 mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 semaines et à la demande
 éradication de l'*H. pylori* (en association à des antibactériens)
 40 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine
 ulcères dus aux AINS
 - traitement: 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention chez les patients à risque: 20 mg p.j. en 1 prise

ESOMEPRAZOLE APOTEX (Apotex)

ésoméprazole (magnésium)
 compr. gastro-résist.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 9,96 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,71 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,15 €

ESOMEPRAZOLE EG (EG)

ésoméprazole (magnésium)
 compr. gastro-résist.
 14 x 20 mg R/c[†] ⊖ 7,92 €
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 9,99 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,41 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,48 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,48 €
 géł. gastro-résist.
 14 x 20 mg R/c[†] ⊖ 7,92 €
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 10,22 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,41 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,48 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,49 €

ESOMEPRAZOLE MYLAN (Mylan)

ésoméprazole (magnésium)
 géł. gastro-résist.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 10,35 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,16 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 19,01 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,49 €

ESOMEPRAZOLE TEVA (Teva)

ésoméprazole (magnésium)
 géł. gastro-résist.
 14 x 20 mg R/ 8,95 €
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 9,99 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,34 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,47 €
 14 x 40 mg R/ 9,51 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,16 €

NEXIAM (Grünenthal)

ésoméprazole (magnésium)
 compr. gastro-résist.
 14 x 20 mg R/ 5,52 €
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 10,40 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,16 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,71 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,48 €

ésoméprazole (sodium)
 sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
 10 x 40 mg U.H. [52 €]

Lansoprazole

Posol.
 ulcère gastrique
 30 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 ulcère duodénal
 30 mg p.j. en 1 prise pendant 2 (éventuellement 4) semaines
 œsophagite de reflux
 - traitement: 30 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention des récurrences: 15 (éventuellement 30) mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 15 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 éradication de l'*H. pylori* (en association à des antibactériens)
 60 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine
 prévention de l'ulcère induit par les AINS chez les patients à risque
 15 à 30 mg p.j. en 1 prise

DAKAR (Sanofi Belgium)

lansoprazole
 géł. gastro-résist.
 28 x 30 mg R/c[†] ⊖ 15,31 €

LANSOPRAZOL APOTEX (Apotex)

lansoprazole
 géł. gastro-résist.
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,01 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 22,94 €
 84 x 30 mg R/a[†]b[†] ⊖ 22,29 €

LANSOPRAZOLE EG (EG)

lansoprazole
 géł. gastro-résist.
 28 x 15 mg R/c[†] ⊖ 9,70 €
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,78 €
 84 x 15 mg R/a[†] ⊖ 20,90 €
 28 x 30 mg R/c[†] ⊖ 14,96 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 24,26 €
 98 x 30 mg R/a[†]b[†] ⊖ 27,49 €

LANSOPRAZOLE TEVA (Teva)

lansoprazole
 géł. gastro-résist.
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,78 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 24,26 €
 98 x 30 mg R/a[†]b[†] ⊖ 26,25 €

LANSOPRAZOL KRKA (KRKA)

lansoprazole
 géł. gastro-résist.
 28 x 15 mg R/c[†] ⊖ 9,35 €
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,06 €
 28 x 30 mg R/c[†] ⊖ 14,06 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 22,97 €

LANSOPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

lansoprazole
 géł. gastro-résist.
 28 x 15 mg R/c[†] ⊖ 9,70 €
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,78 €
 98 x 15 mg R/a[†] ⊖ 23,43 €
 28 x 30 mg R/c[†] ⊖ 14,97 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 24,26 €
 98 x 30 mg R/a[†]b[†] ⊖ 27,50 €

Oméprazole

Posol.
 ulcère gastrique
 20 (éventuellement 40) mg p.j. en
 1 prise pendant 4 (éventuellement 8)
 semaines
 ulcère duodénal
 20 (éventuellement 40) mg p.j. en
 1 prise pendant 2 (éventuellement 4)
 semaines
 œsophagite de reflux
 - traitement: 20 (éventuellement 40)
 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention des récurrences: 10 à
 20 mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 10 à 20 mg p.j. en 1 prise pendant
 2 à 4 semaines
 éradication de l'*H. pylori* (en association
 à des antibactériens)
 40 mg p.j. en 2 prises pendant au
 moins 1 semaine
 ulcères dus aux AINS
 - traitement: 20 mg p.j. en 1 prise
 pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention chez les patients à risque:
 20 mg p.j. en 1 prise

ACIDCARE (Sandoz)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
14 x 10 mg	7,50 €
28 x 10 mg	14,66 €
14 x 20 mg	14,51 €

LOSEC (AstraZeneca)

oméprazole (magnésium)	
compr. gastro-résist. disp. Mups	
28 x 10 mg R/	18,33 €
56 x 10 mg R/b [†]	13,46 €
28 x 20 mg R/	28,80 €
56 x 20 mg R/b [†]	19,46 €
compr. gastro-résist. disp. (séc.) Mups	
28 x 40 mg R/	45,38 €

OMEPRAZOL AB (Aurobindo)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
28 x 20 mg R/c [†]	12,39 €
56 x 20 mg R/b [†]	18,60 €
56 x 40 mg R/b [†]	32,07 €

OMEPRAZOL APOTEX (Aptotex)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
28 x 10 mg R/c [†]	8,27 €
56 x 10 mg R/b [†]	12,85 €
100 x 10 mg R/b [†]	17,60 €
28 x 20 mg R/c [†]	12,39 €
56 x 20 mg R/b [†]	18,60 €
100 x 20 mg R/b [†]	22,86 €
28 x 40 mg R/b [†]	19,61 €
56 x 40 mg R/b [†]	32,07 €

OMEPRAZOLE EG (EG)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
28 x 10 mg R/c [†]	8,50 €
56 x 10 mg R/b [†]	13,65 €
100 x 10 mg R/b [†]	17,64 €
14 x 20 mg R/c [†]	8,36 €
28 x 20 mg R/b [†]	12,71 €
56 x 20 mg R/b [†]	19,46 €
100 x 20 mg R/b [†]	24,23 €
28 x 40 mg R/b [†]	19,62 €
56 x 40 mg R/b [†]	33,54 €
100 x 40 mg R/a [†]	44,45 €

OMEPRAZOLE EG (PI-Pharma)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
56 x 20 mg R/b [†]	19,46 €
100 x 20 mg R/b [†]	24,23 €
56 x 40 mg R/b [†]	33,54 €
100 x 40 mg R/a [†]	44,45 €
(importation parallèle)	

OMEPRAZOL MYLAN (Mylan)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
28 x 10 mg R/c [†]	8,60 €
56 x 10 mg R/b [†]	13,67 €
100 x 10 mg R/b [†]	19,01 €
14 x 20 mg R/c [†]	8,42 €
28 x 20 mg R/c [†]	12,75 €
56 x 20 mg R/b [†]	19,46 €
100 x 20 mg R/b [†]	24,23 €
28 x 40 mg R/b [†]	20,32 €
56 x 40 mg R/b [†]	33,54 €
100 x 40 mg R/a [†]	46,80 €

OMEPRAZOL MYLAN (PI-Pharma)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
28 x 20 mg R/c [†]	12,75 €
56 x 20 mg R/b [†]	19,46 €
100 x 20 mg R/b [†]	24,23 €
28 x 40 mg R/b [†]	20,32 €
100 x 40 mg R/a [†]	46,80 €
(importation parallèle)	

OMEPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
14 x 10 mg R/c [†]	7,05 €
28 x 10 mg R/c [†]	8,35 €
56 x 10 mg R/b [†]	13,65 €
98 x 10 mg R/b [†]	18,71 €
14 x 20 mg R/c [†]	8,24 €
28 x 20 mg R/c [†]	12,40 €
56 x 20 mg R/b [†]	19,46 €
56 x 20 mg R/b [†]	19,46 €
98 x 20 mg R/b [†]	23,95 €
14 x 40 mg R/b [†]	13,58 €
28 x 40 mg R/b [†]	19,62 €
56 x 40 mg R/b [†]	33,54 €
56 x 40 mg R/b [†]	33,54 €
98 x 40 mg R/a [†]	45,98 €

(les conditionnements de 56 x 20 mg et 56 x 40 mg sont disponibles en blister et en flacon)

OMEPRAZOL SANDOZ (PI-Pharma)

oméprazole	
gél. gastro-résist.	
28 x 20 mg R/c [†]	12,40 €
56 x 20 mg R/b [†]	19,46 €
98 x 20 mg R/b [†]	23,95 €
28 x 40 mg R/b [†]	19,62 €
56 x 40 mg R/b [†]	33,54 €
98 x 40 mg R/a [†]	45,98 €
(importation parallèle)	

OMEPRAZOL TEVA (Teva)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
56 x 10 mg	R/b. [†]	⊖	13,58 €
100 x 10 mg	R/b. [†]	⊖	17,97 €
14 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	8,27 €
28 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	12,51 €
56 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	19,25 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	23,82 €
28 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	20,00 €
56 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	32,41 €

SEDACID (SMB)

oméprazole			
compr. gastro-résist.			
14 x 10 mg	R/c. [†]	⊖	7,06 €
28 x 10 mg	R/b. [†]	⊖	8,28 €
56 x 10 mg	R/b. [†]	⊖	12,90 €
14 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	8,28 €
28 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	12,54 €
56 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	18,62 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	22,91 €

Pantoprazole

Posol. per os:
 ulcère gastrique
 40 (éventuellement 80) mg p.j. en
 1 prise pendant 4 (éventuellement 8)
 semaines
 ulcère duodénal
 40 (éventuellement 80) mg p.j. en
 1 prise pendant 2 (éventuellement 4)
 semaines
 œsophagite de reflux
 - traitement: 40 (éventuellement 80)
 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éven-
 tuellement 8) semaines
 - prévention des récidives: 20 (éven-
 tuellement 40) mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 20 mg p.j. en 1 prise pendant 2 à 4
 (éventuellement 8) semaines
 éradication de *H. pylori* (en association
 à des antibiotiques)
 80 mg p.j. en 2 prises pendant au
 moins 1 semaine
 prévention des ulcères dus aux AINS
 chez les patients à risque
 20 mg p.j. en 1 prise

BRANDOCARE (Sandoz)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
14 x 20 mg			9,85 €

IPPRACID (Aurobindo)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
14 x 20 mg			10,45 €

MAALOX CONTROL (Sanofi Belgium)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
14 x 20 mg			10,50 €

PANTOGASTRIX (Teva)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
14 x 20 mg			9,95 €

PANTOMED (Takeda)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	8,06 €
56 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	11,50 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,50 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,50 €
28 x 40 mg	R/c. [†]	⊖	12,34 €
56 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	19,66 €
100 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	27,77 €
100 x 40 mg	R/a. [†]	⊖	27,77 €

pantoprazole
 sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
 1 x 40 mg U.H. [2 €]
 (les conditionnements de 100 comprimés sont
 disponibles en blister et en flacon)

PANTOMED (Pi-Pharma)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/		8,01 €
56 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	11,50 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,50 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,50 €
28 x 40 mg	R/c. [†]	⊖	12,34 €
56 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	19,66 €
100 x 40 mg	R/a. [†]	⊖	27,77 €
100 x 40 mg	R/a. [†]	⊖	27,77 €

(les conditionnements de 100 comprimés sont
 disponibles en blister et en flacon; importation
 parallèle)

PANTOPRAZOL APOTEX (Apotex)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	7,99 €
56 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	11,30 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	15,70 €
28 x 40 mg	R/c. [†]	⊖	11,90 €
56 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	18,85 €
100 x 40 mg	R/a. [†]	⊖	26,04 €

PANTOPRAZOLE EG (EG)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	8,06 €
56 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	11,50 €
98 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,12 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,49 €
28 x 40 mg	R/c. [†]	⊖	12,03 €
56 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	19,66 €
98 x 40 mg	R/a. [†]	⊖	26,78 €
100 x 40 mg	R/a. [†]	⊖	27,76 €

PANTOPRAZOLE EG (Pi-Pharma)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	8,06 €
56 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	11,50 €
98 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,12 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,50 €
28 x 40 mg	R/c. [†]	⊖	12,03 €
56 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	19,66 €
(importation parallèle)			

PANTOPRAZOLE MYLAN (Mylan)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c. [†]	⊖	8,06 €
56 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	11,50 €
100 x 20 mg	R/b. [†]	⊖	16,50 €
28 x 40 mg	R/c. [†]	⊖	12,34 €
56 x 40 mg	R/b. [†]	⊖	19,66 €
100 x 40 mg	R/a. [†]	⊖	27,77 €

PANTOPRAZOLE TEVA (Teva)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,06 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	11,50 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	15,77 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	16,50 €
28 x 40 mg	R/c [†]	⊖	11,96 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,27 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,27 €
100 x 40 mg	R/d [†]	⊖	27,77 €

(le conditionnement de 56 x 40 mg est disponible en blister et en pilulier)

PANTOPRAZOLE TEVA (Impexeco)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,06 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	11,50 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	15,77 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	16,50 €
28 x 40 mg	R/c [†]	⊖	11,96 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,27 €

(importation parallèle)

PANTOPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,02 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	11,34 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	16,12 €
28 x 40 mg	R/c [†]	⊖	12,01 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,66 €
98 x 40 mg	R/d [†]	⊖	26,75 €

PANTOPRAZOL SANDOZ (Impexeco)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,02 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	11,34 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	16,12 €
28 x 40 mg	R/c [†]	⊖	12,01 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,66 €

(importation parallèle)

PANTOZOL (Takeda)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/		22,95 €
56 x 20 mg	R/		32,21 €
28 x 40 mg	R/		34,66 €

REFLUXINE CONTROL (Neocare)

pantoprazole (sodium)			
compr. gastro-résist.			
14 x 20 mg			10,50 €

Rabéprazole

Posol.
 ulcère gastrique
 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 ulcère duodénal
 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 œsophagite de reflux
 - traitement: 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention des récurrences: 10 à 20 mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 10 mg p.j. en 1 prise pendant 4 semaines
 éradication de *H. pylori* (en association à des antibactériens)
 40 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine

PARIET (Janssen-Cilag)

rabéprazole, sodium			
compr. gastro-résist.			
28 x 10 mg	R/c [†]	⊖	9,37 €
56 x 10 mg	R/b [†]	⊖	12,61 €

3.1.1.2. Misoprostol

Le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E₁, inhibe la sécrétion d'acide gastrique et protège la muqueuse gastro-intestinale.

Positionnement

- Voir 3.1.
- En raison de son effet stimulant sur l'utérus, le misoprostol est aussi utilisé en cas d'hémorragie du post-partum, pour provoquer un avortement ou induire le travail. Ces indications ne figurent pas dans le RCP du Cytotec® (voir 6.4.1.).
- Le misoprostol sous forme orale est également disponible comme association avec le diclofénac (voir 9.1.1.7.).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque (voir 9.1.).
- Traitement des ulcères gastro-duodénaux.

Contre-indications

- Grossesse.

Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash, vertiges.

Grossesse et allaitement

- Le misoprostol est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse, en raison du risque d'avortement et de la suspicion d'une tératogénicité.

– En cas de traitement par le misoprostol en période d'allaitement, de la diarrhée peut survenir chez le nourrisson.

Précautions particulières

– En cas d'utilisation chronique d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

CYTOTEK (Pfizer)

misoprostol
compr. (séc.)
112 x 200 µg R/b! O 37,35 €
Posol. 400 à 800 µg p.j. en 2 à 4 prises

3.1.2. ANTIACIDES

Positionnement

– Voir 3.1., pour la siméticone voir 3.2..

– Les antiacides, aux doses habituelles, apportent un soulagement de la douleur en cas d'ulcérations de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum, mais probablement sans accélérer la vitesse de guérison.

– L'intérêt des associations d'antiacides n'est pas prouvé.

– Il n'est pas prouvé que l'ajout d'alginat ou de lidocaïne apporte une plus-value par rapport à un antiacide seul.

– Il n'y a plus de spécialité à base d'algedrate sur le marché belge depuis avril 2020.

Indications (synthèse du RCP)

– Dyspepsie, gastrite.
– Pyrosis, symptômes de reflux mineurs ou peu fréquents.

Contre-indications

– Sels d'aluminium, carbonate de magnésium et trisilicate de magnésium: hypophosphatémie.

– Pour la plupart des antiacides, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

– Hydrogénocarbonate de sodium: hypokaliémie, alcalose, rétention hydrosodée et œdème, distension gastrique et flatulence par formation de CO₂.

– Carbonate de calcium: constipation, alcalose et hypercalcémie.

– Hydroxyde de magnésium: diarrhée, rétention de magnésium surtout en cas d'insuffisance rénale.

– Algedrate (hydroxyde d'aluminium): constipation et formation dans l'intestin de phosphate d'aluminium insoluble,

avec risque d'ostéomalacie. Malgré sa faible absorption, une accumulation de l'aluminium est toutefois possible en cas d'insuffisance rénale, avec encéphalopathie, ostéodystrophie et anémie.

Interactions

– Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption de l'itraconazole, du fer, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases) ou par formation de complexes non absorbables (p.ex. diminution de l'absorption des tétracyclines et des quinolones). Un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

– Hydrogénocarbonate de sodium: modification de l'excrétion urinaire d'autres médicaments et risque accru de lithiase rénale par alcalinisation des urines.

– Hydroxyde d'aluminium: encéphalopathie chez les patients atteints d'insuffisance rénale en cas d'association au citrate (présent dans de nombreux comprimés effervescents) ou à l'acide ascorbique.

Précautions particulières

– En cas d'utilisation chronique d'antiacides, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

– L'apport de sodium lors de l'utilisation d'hydrogénocarbonate de sodium peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Posologie

– Les produits mentionnés ici sont en principe pris plusieurs fois par jour, entre autres en fonction des symptômes.

GASTRICALM (OJG)

magaldrate
compr. à croquer
50 x 400 mg 9,90 €

GAVICON (Reckitt Benckiser) G₁†

alginate, sodium 250 mg hydrogénocarbonate, sodium 106,5 mg carbonate, calcium 187,5 mg compr. à croquer Antiacide-Antireflux 48	12,18 €
alginate, sodium 250 mg hydrogénocarbonate, sodium 133,5 mg carbonate, calcium 80 mg compr. à croquer Menthe 48	9,22 €
alginate, sodium 250 mg/5 ml hydrogénocarbonate, sodium 106,5 mg/5 ml carbonate, calcium 162,5 mg/5 ml sirop susp. Antiacide-Antireflux 300 ml 600 ml	12,48 € 19,97 €
alginate, sodium 500 mg/10 ml hydrogénocarbonate, sodium 213 mg/10 ml carbonate, calcium 325 mg/10 ml susp. (sachet) Antiacide-Antireflux Unidose 24 x 10 ml	13,12 €
alginate, sodium 250 mg/5 ml hydrogénocarbonate, sodium 133,5 mg/5 ml sirop susp. 500 ml	14,93 €
sirop susp. Baby 150 ml	6,56 €
sirop susp. Menthe 300 ml 500 ml	9,99 € 14,93 €
alginate, sodium 1 g/10 ml hydrogénocarbonate, potassium 200 mg/10 ml sirop susp. (sachet) Advance Menthe 20 x 10 ml	10,45 €

MAALOX ANTACID (Sanofi Belgium) G₁†

aluminium oxyde 200 mg magnésium hydroxyde 400 mg compr. à croquer 40 100 compr. à croquer Sans Sucre Citron 40	5,30 € 10,57 € 6,10 €
aluminium oxyde 230 mg/10 ml magnésium hydroxyde 400 mg/10 ml sirop susp. 250 ml	9,18 €
aluminium oxyde 230 mg/4,3 ml magnésium hydroxyde 400 mg/4,3 ml sirop susp. (sachet) Citron 20 x 4,3 ml	9,56 €

MAALOX ANTACID + ANTIGAS (Sanofi Belgium) G₁†

siméticone 250 mg aluminium hydroxyde 500 mg compr. à croquer 16	5,52 €
---	--------

NEUTROSES (Pharmacobel) G₁†

carbonate, calcium 160 mg kaolin 30 mg carbonate, magnésium 114 mg trisilicate, magnésium 20 mg compr. à croquer 42	4,02 €
--	--------

RENNIE (Bayer) G₁†

carbonate, calcium 680 mg carbonate, magnésium 80 mg past. (sans sucre) Mint 24 60 120	3,96 € 7,96 € 12,82 €
---	-----------------------------

RESTOFIT (Sterop) G₁†

calcium, carbonate 388 mg/10 g kaolin 466 mg/10 g magnésium hydroxyde 543 mg/10 g susp. (pdr, sachet) 10 x 10 g 30 x 10 g	7,50 € 18,80 €
--	-------------------

RIOPAN (Takeda) G₁†

magaldrate susp. (sachet) 20 x 800 mg/10 ml 50 x 800 mg/10 ml	8,95 € 17,90 €
--	-------------------

SYNGEL (Will-Pharma) G₁†

hydroxyde d'aluminium-carbonate de magnésium (gel codesséché) 125 mg/5 ml lidocaïne, chlorhydrate 12,5 mg/5 ml magnésium hydroxyde 200 mg/5 ml trisilicate, magnésium 125 mg/5 ml sirop susp. 300 ml	14,50 €
--	---------

3.1.3. BISMUTH

Positionnement

– L'association de bismuth + métroni-dazole + tétracycline est utilisée, en association avec l'oméprazole, pour l'éradication de *H. pylori* dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal, p.ex. en cas d'allergie aux pénicillines (positionnement et posologie voir 3.1.).

Contre-indications

– **Grossesse.**
– Insuffisance hépatique, insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

– Troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales), dysgueusie (goût métallique), céphalées, vertiges, somnolence, candidose, réactions d'hypersensibilité; bismuth (coloration noire des selles, décoloration de la langue, stomatite); voir aussi métroni-dazole (voir 11.3.3.1.); tétracycline (voir 11.1.3.).

Grossesse et allaitement

– Cette association est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse en raison de la présence de tétracycline (voir 11.1.3.).

TRYPLERA (Aptalis) G₁†

bismuth, sous-citrate potassique 140 mg (éq. bismuth oxyde 40 mg) métronidazole 125 mg tétracycline, chlorhydrate 125 mg gél. 120	R/	76,35 €
Posol. 12 gél. p.j. en 4 prises pendant 10 jours		

3.2. Spasmolytiques

Les spasmolytiques proposés pour le traitement des troubles de la fonction vésicale sont repris en 7.1.

Positionnement

- La place de ces produits n'est pas claire. Les préparations orales peuvent être utilisées pendant une courte période comme traitement symptomatique dans le syndrome de l'intestin irritable; elles ne sont pas indiquées dans les affections de l'œsophage et de l'estomac.
- Les spasmolytiques agissent directement sur la fibre musculaire lisse, avec peu d'effets anticholinergiques, à l'exception du butylhyoscine (syn. butylscopolamine) qui est un anticholinergique.
- La menthe poivrée est proposée dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable [voir *Folia de janvier 2019*]. L'association menthe poivrée et carvi est proposée pour le traitement des troubles gastro-intestinaux légers (ballonnements, spasmes) [voir *Folia janvier 2021*].
- La colique néphrétique n'est pas une indication des spasmolytiques [voir *Folia de novembre 2003*].

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs spastiques, comme dans le syndrome de l'intestin irritable.

Contre-indications

- Alvérine: iléus paralytique et occlusion intestinale.
- Alvérine + siméticone: grossesse et allaitement.
- Butylhyoscine: celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).
- Menthe poivrée: maladies hépatiques, affections biliaires, achlorhydrie.
- Papavérine: maladies cardio-vasculaires graves, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Alvérine: réactions allergiques telles qu'un exanthème ou un urticaire, affections hépatiques.
- Alvérine + siméticone: cytolysse hépatique (rare).
- Butylhyoscine: effets indésirables anticholinergiques classiques (voir *Intro.6.2.3.*).
- Menthe poivrée: céphalées, sensation de brûlure périanale, pyrosis; rarement allergie.
- Papavérine: hépatotoxicité, arythmies cardiaques en cas d'injection intraveineuse trop rapide.

Grossesse et allaitement

- Alvérine + siméticone: utilisation contre-indiquée au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Interactions

- Butylhyoscine: diminution de l'effet des gastroprokinétiques.
- Menthe poivrée: la prise simultanée de médicaments inhibant l'acidité gastrique est à éviter.

Alvérine

Posol. 120 à 360 mg p.j. en 1 à 3 prises

SPASMINE (Meda Pharma)

alvérine, citrate gél. 40 x 60 mg	12,91 €
gél. Forte 40 x 120 mg	21,04 €

Alvérine + siméticone

Posol. 1 caps. 2 à 3 x p.j.

SIMALVIANE (Mayoly)

alvérine, citrate 60 mg siméticone 300 mg caps. molle 30	R/cx O	11,88 €
---	--------	---------

Butylhyoscine

Posol. jusqu'à 60 mg p.j. en plusieurs prises

BUSCOPAN (Sanofi Belgium)

butylhyoscine, bromure compr. enr.		
50 x 10 mg		12,21 €
compr. pellic. Forte		
30 x 20 mg		14,55 €
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
6 x 20 mg/1 ml	R/	5,84 €

Mébévérine

Posol. 400 à 800 mg p.j. en 3 prises (ou en 2 prises pour libération prolongée)

DUSPATALIN (Mylan EPD)

mébévérine, chlorhydrate compr. enr.		
40 x 135 mg	cx ⊖	7,59 €
120 x 135 mg	cx ⊖	10,80 €
gél. lib. prol. Retard		
30 x 200 mg		14,57 €
60 x 200 mg		23,32 €

MEBEVERINE EG (EG)

mébévérine, chlorhydrate compr. pellic.		
40 x 135 mg	cx ⊖	7,59 €
120 x 135 mg	cx ⊖	10,80 €

Menthe poivrée (Mentha x piperita)

Posol. 182 à 1092 mg p.j. en 1 à 3 prises

TEMPOCOL (Will-Pharma)

Mentha x piperita (huile) caps. molle gastro-résist.		
60 x 182 mg		16,99 €
90 x 182 mg		22,63 €

Menthe poivrée + carvi (Mentha x piperita et Carum carvi)

Posol. 1 caps. 2 x p.j.

CARMENTHIN (Schwabe)

Mentha x piperita (huile) 90 mg Carum carvi (huile) 50 mg caps. molle gastro-résist.		
42		25,90 €

Otilonium

Posol. 80 à 120 mg p.j. en 2 à 3 prises

SPASMOMEN (Menarini)

otilonium, bromure compr. enr.		
30 x 40 mg	R/cx ○	11,47 €
60 x 40 mg	R/cx ○	15,55 €

Papavérine*PAPAVERINE HCL STEROP (Sterop)*

papavérine, chlorhydrate sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
10 x 40 mg/2 ml	U.H.	[6 €]
10 x 100 mg/3 ml	U.H.	[13 €]

Siméticone**Positionnement**

– La siméticone est utilisée sans beaucoup d'arguments en cas de symptômes dus à un excès de gaz intestinaux.

Posologie

– Aucune posologie n'est mentionnée pour les produits repris ci-dessous étant donné les doutes quant à leur efficacité.

IMONOGAS (Johnson & Johnson Consumer)

siméticone caps. molle		
30 x 240 mg		10,17 €

3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas

Ce chapitre reprend successivement:

- l'acide ursodéoxycholique
- les cholagogues, cholérétiques et hépatotropes
- les ferments digestifs.

Les sujets suivants sont discutés dans d'autres chapitres.

- Intoxication par le paracétamol avec risque de nécrose hépatique: l'administration intraveineuse d'acétylcystéine est nécessaire (voir 8.2.1.).
- Intoxication par l'*Amanite phalloïde*: silibiline (voir 20.1.).
- Prévention de l'hépatite A (voir 12.1.1.6.) et de l'hépatite B (12.1.1.7.)
- Hépatite B et hépatite C chronique: divers immunomodulateurs, antirétroviraux, ribavirine ou antiviraux spécifiques (voir 11.4.4.).

3.3.1. ACIDE URSODÉOXYCHOLIQUE

L'acide ursodéoxycholique, un acide biliaire, modifie la composition de la bile, entre autres en diminuant la concentration en cholestérol.

Positionnement

– Lithiase choléstérolique dans une vésicule biliaire fonctionnelle avec micro-lithiase radiotransparente, et pour laquelle une intervention chirurgicale est contre-indiquée. L'utilisation de l'acide ursodéoxycholique en prévention des récurrences de lithiase intrahépatique ou de lithiase cholécystienne est peu étayée.

– Cirrhose biliaire primitive: l'acide ursodéoxycholique constitue le traitement de premier choix et améliore les paramètres biochimiques et histologiques lorsque le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie. L'effet sur la fatigue et le prurit est variable. L'influence sur la survie n'est pas claire.

– Cholangite sclérosante primitive: les données sur base desquelles l'acide ursodéoxycholique est utilisé sont faibles.

– Cholestase intrahépatique de la grossesse (indication non mentionnée dans le RCP): l'acide ursodéoxycholique diminue les démangeaisons et améliore les tests hépatiques, mais il n'est pas prouvé que le traitement diminue la morbidité ou la mortalité foetale [voir *Folia de mars* 2013].

Indications (synthèse du RCP)

- Microlithiase biliaire.
- Cirrhose biliaire primitive.

Contre-indications

– Calculs biliaires radio-opaques, vésicule biliaire non fonctionnelle, coliques biliaires récurrentes.

– Inflammation aiguë de la vésicule biliaire, de l'intestin grêle, du côlon ou du foie interférant avec le cycle entéro-hépatique des sels biliaires.

– Affections hépatiques aiguës, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.

DOZURSO (Mayoly)

acide ursodéoxycholique compr. pellic. (séc.) 60 x 500 mg	R/b ⊕	31,25 €
---	-------	---------

URSOCHOL (Zambon)

acide ursodéoxycholique compr. (séc.) 50 x 150 mg	R/b ⊕	14,06 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	33,31 €

URSODEOXYCHOLIC ACID AMDIPHARM (Amdipharm)

acide ursodéoxycholique gél. 100 x 250 mg	R/b ⊕	27,15 €
---	-------	---------

URSOFALK (Dr. Falk)

acide ursodéoxycholique compr. pellic. (séc.) 100 x 500 mg	R/b ⊕	52,43 €
gél. 100 x 250 mg	R/b ⊕	27,15 €

3.3.2. CHOLAGOGUES, CHOLÉRÉTIQUES ET HÉPATOTROPES

Ces médicaments sont proposés pour un large éventail de symptômes dans la sphère hépato-biliaire.

Positionnement

– L'efficacité de ces produits n'est pas suffisamment prouvée. L'utilisation d'artichaut (*Cyrena scolymus*), de romarin (*Rosmarinus officinalis*) et de chardon marie (*Silybum marianum*)

repose sur «l'usage traditionnel» [voir *Folia d'avril 2011*].

Contre-indications

– Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale grave et l'insuffisance hépatique sont mentionnées dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

– Les effets indésirables de telles préparations sont peu connus.

CYNAROL (Pharmacobel)

Cynara scolymus (extrait sec) compr. enr. 50 x 200 mg	8,20 €
sol. à diluer 90 ml 240 mg/1 ml	10,35 €

HEBUCOL (Will-Pharma)

Cynara scolymus (extrait sec) gél. 30 x 400 mg	10,70 €
--	---------

LEGALON (Meda Pharma)

Silybum marianum (silymarin) gél. 60 x 140 mg	R/ 34,71 €
---	------------

LEGALON (Impexeco)

Silybum marianum (silymarin) gél. 60 x 140 mg (importation parallèle)	R/ 34,71 €
--	------------

3.3.3. FERMENTS DIGESTIFS

La pancréatine contient différentes enzymes dont des amylases, des lipases et des protéases. Ces enzymes sont inactivées dans l'estomac, et un enrobage entérique est indispensable; un IPP peut être administré au préalable.

Indications (synthèse du RCP)

– Insuffisance pancréatique exocrine.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux, irritation buccale et péri-anale, réactions allergiques.
– Sténose du cæcum et du côlon ascendant (*fibrosing colonopathy*) chez les enfants atteints de mucoviscidose qui ont été traités pendant une période prolongée par des doses élevées d'enzymes pancréatiques.

Posologie

– Selon les besoins, maximum 10.000 U/kg/jour de lipase (unités définies par la Pharmacopée européenne).

Pancréatine

CREON (Mylan EPD)

lipase 5.000 U amylase 3.600 U protéase 200 U gran. gastro-résist. 20 g	a! O 20,63 €
lipase 10.000 U amylase 8.000 U protéase 600 U gél. gastro-résist. 20 100	a!b! O 9,95 € 22,05 €
lipase 25.000 U amylase 18.000 U protéase 1.000 U gél. gastro-résist. 100	a!b! O 45,10 €
lipase 35.000 U amylase 25.200 U protéase 1.400 U gél. gastro-résist. 100	a!b! O 60,61 €

3.4. Antiémétiques

En cas de vomissements, on utilise essentiellement:

- les gastroprocinétiques
- les antagonistes 5HT₃
- les antagonistes NK₁.

Ont une place limitée:

- les corticostéroïdes (voir 5.4.)
- certains antihistaminiques H₁ (voir 12.4.1.)
- certains antipsychotiques (voir 10.2.)
- le bromhydrate de scopolamine (syn. bromhydrate d'hyoscine).

Positionnement

- Le traitement symptomatique des nausées et des vomissements n'est justifié qu'après avoir recherché les étiologies possibles. Le métoclopramide et la dompéridone sont les mieux étudiés.
- Les vomissements survenant après un excès alimentaire ou éthylique ne requièrent que rarement un traitement particulier.
- Vomissements dans le contexte d'une gastro-entérite: il n'existe pas d'étude contrôlée portant sur le métoclopramide ou la dompéridone dans ce tableau clinique.
- En prévention du mal du transport (mal du voyage), une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée (voir 17.2.3.). La dompéridone et le métoclopramide (voir 3.4.1.) ne sont pas efficaces ici.
- Pour prévenir les nausées et les vomissements postopératoires, des antagonistes 5HT₃, des corticostéroïdes, du métoclopramide ou de faibles doses de dropéridol sont souvent administrés en association ou non [voir *Folia de juillet 2016*].
- La prise de médicaments peut provoquer des nausées et des vomissements: l'administration du médicament responsable sera interrompue dans la mesure du possible.
- Certains cytostatiques et la radiothérapie provoquent des nausées et des vomissements, ce qui peut nécessiter l'administration (préventive) d'antiémétiques. En fonction du type de chimiothérapie et de son pouvoir émétogène (élevé, intermédiaire ou faible), des antagonistes 5HT₃, des antagonistes NK₁, l'alizapride ou le métoclopramide peuvent être administrés. En cas de vomissements persistants après une chimiothérapie, des corticostéroïdes peuvent être utilisés en association à des antiémétiques classiques.

Grossesse et allaitement

- Nausées et vomissements pendant la grossesse [voir *Folia de mars 2020*]
 - Les nausées et vomissements en début de grossesse régressent généralement spontanément ou grâce à des mesures diététiques. En cas de plaintes graves, un antiémétique s'avérera nécessaire. **La prudence s'impose particulièrement ici, ces symptômes survenant à un moment critique de l'organogenèse;**
 - Pour aucun antiémétique, l'absence de tératogénéicité n'a été clairement prouvée;
 - Lorsque l'on décide d'administrer un traitement, la doxylamine, le dimenhydrinate ou le métoclopramide sont à préférer [voir *Folia de mars 2012* et *Folia de mars 2020*];
 - Dans les formes sévères d'*hyperemesis gravidarum*, l'ondansétron est parfois utilisé «off-label». L'usage de l'ondansétron pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé, des données suggérant un risque de malformations oro-faciales. Un risque de malformation cardiaque n'est pas exclu [voir *Folia février 2020*].
- L'utilisation de la dompéridone pour favoriser la lactation n'est une option pour les mères d'enfants prématurés que dans des cas spécifiques et à court terme. Il y a encore beaucoup d'incertitudes et il faut être conscient du risque d'allongement de l'intervalle QT; le métoclopramide n'est toujours pas recommandé dans cette indication [voir *Folia de novembre 2017*].

3.4.1. GASTROPROCINÉTIQUES

L'alizapride, la dompéridone et le métoclopramide sont des substances chimiquement apparentées aux antipsychotiques. Elles augmentent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et le péristaltisme coordonné antroduodénal, avec pour conséquence l'accélération de la vidange gastrique.

Positionnement

– Voir 3.4.

– Le métoclopramide et le dompéridone ne sont pas indiqués en pratique ambulatoire chez les enfants de moins de 12 ans en raison d'un manque de preuve d'efficacité et d'un risque d'effets indésirables. Des mesures non-médicamenteuses sont à préférer (boissons et nourriture en petites quantités).

– La dompéridone et le métoclopramide sont parfois utilisés pour stimuler la lactation (indication non mentionnée dans les RCP). Uniquement chez les mères d'enfants prématurés, la dompéridone peut être une option dans certains cas et à court terme, mais il existe de nombreuses incertitudes et il faut être conscient du risque d'allongement de l'intervalle QT par la dompéridone ; le métoclopramide est toujours à déconseiller dans cette indication [voir *Folia de novembre 2017*].

Indications (synthèse du RCP)

– Nausées et vomissements d'origines diverses.
– Hoquet persistant (métoclopramide par voie intraveineuse).

Contre-indications

– Alizapride et métoclopramide: antécédents de dyskinésie tardive suite à un traitement par des antipsychotiques; péochromocytome.

– Métoclopramide: contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an et déconseillé chez les enfants et les adolescents [voir *Folia d'octobre 2013*].

– Dompéridone: enfants de moins de 12 ans et adolescents pesant moins de 35 kg, prolactinome; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*); utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et d'inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique «Effets indésirables»); insuffisance hépatique (RCP). Sur le site Web *genesmiddelenbijlevercirrose.nl*, la dompéridone est considérée comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

– Hyperprolactinémie, responsable dans de rares cas de galactorrhée ou d'impuissance.

– Effets centraux: somnolence et, surtout chez les enfants et les adolescents, troubles extrapyramidaux; dyskinesies tardives en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les personnes âgées, moins fréquent avec la dompéridone.

– Rare: crampes abdominales ou diarrhée.

– Métoclopramide en intraveineux: aussi risque de bradycardie sévère.

– Dompéridone: aussi **allongement de l'intervalle QT** en cas de doses élevées (> 30 mg p.i.) et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Les données quant à un risque de torsades de pointes et de mort subite sont limitées [voir *Folia de juin 2013*, *Folia d'avril 2014* et *Folia de juin 2019*]; pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, voir *Intro.6.2.2.*

Grossesse et allaitement

– Voir 3.4.

Interactions

– Accélération de la vidange gastrique, avec ralentissement de la vitesse d'absorption de certains médicaments (p.ex. la digoxine) et accélération de l'absorption d'autres médicaments (p.ex. l'acide acétylsalicylique, la ciclosporine, le paracétamol).

– Diminution de l'effet des gastroprocinétiques en cas d'association à des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.

– Renforcement des effets indésirables des antipsychotiques.

– Métoclopramide: diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

– Métoclopramide et alizapride: sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool.

– Le métoclopramide est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Dompéridone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

– La dompéridone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.* et *Tableau Id. dans Intro.6.3.*). L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et avec des inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée.

Précautions particulières

– Dompéridone: vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez les personnes âgées et les patients présentant des troubles électrolytiques ou une cardiopathie sous-jacente (*voir rubrique «Effets indésirables»*).

– Il est préférable de ne pas utiliser le métoclopramide chez les enfants et les adolescents en raison du risque accru de troubles extrapyramidaux dans ces tranches d'âge. La dose chez l'adulte (quelle que soit la voie d'administration) ne doit pas dépasser 10 mg 3 fois par jour, et la durée de traitement est de maximum 5 jours [*voir Folia d'octobre 2013*].

– Métoclopramide et alizapride: la prudence s'impose chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Alizapride

Posol. per os
adulte: 150 à 300 mg p.j. en 2 à 3 prises

LITICAN (Sanofi Belgium) Ω †

alizapride (chlorhydrate) compr. (séc.) 20 x 50 mg	R/b! O	9,68 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 6 x 50 mg/2 ml	R/b O	7,63 €

Dompéridone

Posol. per os
adulte et adolescent à partir de 35 kg:
jusqu'à max. 30 mg p.j. en 3 prises

DOMPERIDONE EG (EG) Ω †

dompéridone (maléate) compr. 30 x 10 mg	R/	7,08 €
dompéridone compr. orodisp. Instant 30 x 10 mg	R/	10,72 €
100 x 10 mg	R/	28,73 €

DOMPERIDONE TEVA (Teva) Ω †

dompéridone compr. orodisp. Instant 30 x 10 mg	R/	9,94 €
100 x 10 mg	R/	24,48 €

DOMPERIDON TEVA (Teva) Ω †

dompéridone (maléate) compr. pellic. 30 x 10 mg	R/	7,05 €
100 x 10 mg	R/	21,15 €

MOTILIUM (Johnson & Johnson Consumer) Ω †

dompéridone (maléate) compr. pellic. 30 x 10 mg	R/	8,85 €
dompéridone compr. orodisp. Instant 30 x 10 mg	R/	12,94 €
susp. 200 ml 5 mg/5 ml	R/	6,63 €

MOTILIUM (Impexco) Ω †

dompéridone (maléate) compr. pellic. 30 x 10 mg (importation parallèle)	R/	8,79 €
--	----	--------

ZILIUM (Kela) Ω †

dompéridone (maléate) compr. 30 x 10 mg	R/	6,85 €
---	----	--------

Métoclopramide

Posol. per os: 15 à 30 mg p.j. en 3 prises

PRIMPERAN (Sanofi Belgium) Ω †

métoclopramide, chlorhydrate compr. (séc.) 30 x 10 mg	R/b! \ominus	6,76 €
sirop sol. 200 ml 5 mg/5 ml	R/b! \ominus	6,12 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 6 x 10 mg/2 ml	R/b O	5,99 €

3.4.2. ANTAGONISTES 5HT₃**Positionnement**

– *Voir 3.4.*

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires ou induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse.

Effets indésirables

– Céphalées, bouffées de chaleur.
– Constipation, hoquet, augmentation transitoire des transaminases.
– Allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

– *Voir 3.4.*

Interactions

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allon-

gement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*), en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse.

– Le granisétron est un substrat du CYP3A4, l'ondansétron un substrat du CYP1A2 et de la P-gp, et le palonosétron un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Granisétron

KYTRIL (Roche)

granisétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 1 mg	U.H.	[42 €]
sol. inj./perf. i.v. [amp.] 1 x 3 mg/3 ml	U.H.	[9 €]

Ondansétron

AVESSARON (Novartis Pharma)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	R/	51,36 €
---	----	---------

ONDANSETRON ACCORD HEALTHCARE (Accord)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[14 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[22 €]

ONDANSETRON B. BRAUN (B. Braun)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 10 x 4 mg/2 ml	U.H.	[35 €]
20 x 8 mg/4 ml	U.H.	[49 €]

ONDANSETRON EG (EG)

ondansétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 8 mg	U.H.	[23 €]
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[36 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[20 €]

ONDANSETRON FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[37 €]
--	------	--------

ondansétron sol. inj./perf. i.v. [amp.] 5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[24 €]
---	------	--------

ONDANSETRON MYLAN (Mylan)

ondansétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 8 mg	R/h	36,26 €
sol. inj./perf. i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[37 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[24 €]

ONDANSETRON TEVA (Teva)

ondansétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 4 mg	R/h	23,11 €
---	-----	---------

ZOFRAN (Novartis Pharma)

ondansétron lyophilisat Zydys 10 x 8 mg	U.H.	[40 €]
---	------	--------

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[23 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[24 €]

ZOFSETRON (Sandoz)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[23 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[24 €]

Palonosétron

ALOXI (Vifor)

palonosétron (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[26 €]
--	------	--------

PALONOSSETRON ACCORD (Accord)

palonosétron (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[26 €]
--	------	--------

PALONOSSETRON FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

palonosétron (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[26 €]
sol. inj. i.v. [ser. préremplie] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[26 €]

PALONOSSETRON SANDOZ (Sandoz)

palonosétron (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[26 €]
--	------	--------

Tropisétron

NOVABAN (Alkopharm)

tropisétron (chlorhydrate) gél. 5 x 5 mg	U.H.	[25 €]
sol. inj./perf. i.v. [amp.] 1 x 2 mg/2 ml	U.H.	[10 €]
1 x 5 mg/5 ml	U.H.	[5 €]

3.4.3. ANTAGONISTES NK₁

L'aprépitant et le nétupitant (disponible uniquement en association, voir 3.4.4.) sont des antagonistes de la substance P au niveau des récepteurs de la neurokinine-1 (NK₁). Le fosaprépitant est une prodrogue qui est rapidement transformée en aprepitant.

Positionnement

– Voir 3.4.

Indications (synthèse du RCP)

– Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement émétisantes, en association à un antagoniste 5HT₃ et à un corticostéroïde.

Effets indésirables

– Céphalées, asthénie, hoquet, constipation, diarrhée, élévation des transaminases.

– Fosaprépitant: aussi réactions au site d'injection.

Interactions

– L'aprépitant et le fosaprépitant sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4, et des inducteurs du CYP2C9 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*) avec, par induction du CYP2C9, diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

APREPITANT SANDOZ (Sandoz)

phase I			
aprépitant 125 mg			
gél. (1)			
phase II			
aprépitant 80 mg			
gél. (2)			
3 (1+2)	U.H.	[25 €]	

APREPITANT TEVA (Teva)

phase I			
aprépitant 125 mg			
gél. (1)			
phase II			
aprépitant 80 mg			
gél. (2)			
3 (1+2)	U.H.	[25 €]	

EMEND (MSD)

phase I			
aprépitant 125 mg			
gél. (1)			
phase II			
aprépitant 80 mg			
gél. (2)			
3 (1+2)	U.H.	[26 €]	
aprépitant			
susp. (pdr)			
1 x 125 mg	U.H.	[9 €]	

IVEMEND (MSD)

fosaprépitant (diméglumine)			
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 150 mg	U.H.	[64 €]	

3.4.4. ASSOCIATIONS D'ANTIÉMÉTIQUES**Positionnement**

– Voir 3.4.
 – Le palonosétron est un antagoniste 5HT₃ (voir 3.4.2.).
 – Le nétupitant est un antagoniste NK₁ qui n'est actuellement disponible qu'en association.

Indications (synthèse du RCP)

– Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement ou modérément émétisantes.

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

– Ceux de chaque substance (voir 3.4.2. et 3.4.3.).

Interactions

– Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

AKYNZEO (Vitor) GpD

nétupitant 300 mg			
palonosétron (chlorhydrate) 0,5 mg			
gél.			
1	U.H.	[63 €]	

3.5. Laxatifs

Ce chapitre reprend:

- les laxatifs de lest
- la paraffine liquide
- les laxatifs osmotiques
- les laxatifs de contact
- le prucalopride
- le linaclotide
- les laxatifs à usage rectal
- des associations de laxatifs.

En cas de constipation due à l'usage chronique d'opioïdes, on utilise parfois la méthylaltréxone (voir 8.4.) ou l'association d'oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.).

Positionnement

- Voir *Folia de juillet 2006*.
- Dans la constipation, la prise en charge consiste d'abord à adopter des mesures diététiques adéquates (p.ex. augmentation de la consommation de fibres), une hydratation et une activité physique suffisantes, à ne pas ignorer le besoin de défécation et à prendre le temps nécessaire aux toilettes.
- L'utilisation de laxatifs ne se justifie qu'après avoir recherché une étiologie éventuelle.
- Les laxatifs sont indiqués lorsque l'effort à fournir lors de la défécation est néfaste pour le patient (p.ex. en cas d'hernie inguinale). Ils peuvent aussi être utiles en cas de constipation due à des médicaments, par exemple lors de l'utilisation d'opioïdes chez des patients en soins palliatifs. Les laxatifs sont également utilisés préalablement à une intervention chirurgicale, une endoscopie ou une imagerie. L'utilisation prolongée de laxatifs est rarement nécessaire, sauf parfois chez les personnes âgées et les personnes atteintes d'une affection neurologique.
- La place exacte de bon nombre de produits mentionnés ici n'est pas claire. Les laxatifs osmotiques sont les mieux étudiés.
- La paraffine, le macrogol avec des électrolytes et les laxatifs à usage rectal peuvent être utilisés en présence de fécalomes.
- L'usage chronique de laxatifs irritant l'intestin tels que les laxatifs de contact, peut être responsable de troubles électrolytiques et d'une perturbation de la fonction rénale, et est dès lors à déconseiller, en particulier chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale.
- La place exacte du prucalopride [voir *Folia de janvier 2016*] et du linaclotide [voir *Folia de janvier 2017*] n'est pas claire en raison du manque d'études comparatives avec d'autres produits.
- Lors de l'usage chronique d'opioïdes puissants, il est préférable d'administrer préventivement des laxatifs [voir *Folia de janvier 2003*]; dans cette indication, on peut aussi utiliser la méthylaltréxone (voir 8.4.) ou l'association d'oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.), sans preuve de supériorité par rapport aux laxatifs.
- Les opioïdes peu puissants, le fer et le calcium ainsi que les médicaments avec propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*) peuvent également provoquer de la constipation.

Grossesse et allaitement

- Voir *Folia de juillet 2018*
- Les laxatifs de lest, le lactulose, le lactitol, le sorbitol et les macrogols font partie du traitement de premier choix de la constipation pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- La paraffine liquide et le bisacodyl ne sont à utiliser que ponctuellement en cas d'échec des laxatifs de lest ou osmotiques, en cas de constipation sévère, et ceci pour une très courte période.
- Les laxatifs à base de sels minéraux et la plupart des laxatifs de contact sont déconseillés pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Risque de diminution de l'absorption de divers médicaments, mais ceci pose peu de problèmes en pratique.

3.5.1. LAXATIFS DE LEST

L'augmentation du volume du bol fécal stimule l'activité motrice du côlon; cette augmentation peut être obtenue soit par une alimentation plus riche en fibres, soit par la prise de polysaccharides non digestibles, et ce en présence d'un apport hydrique suffisant.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Constipation.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.
– Obstruction œsophagienne et intestinale, le plus souvent en cas d'apport hydrique insuffisant, surtout chez les personnes âgées ou atteintes de lésions sténosantes.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, les laxatifs de lest ne sont pas indiqués.
– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

COLOFIBER (Meda Pharma)

Plantago ovata (graine) 4,55 g
Plantago ovata (tégument de la graine) 0,15 g
gran. (sachet)
20 12,68 €

Posol. 2 sachets le soir

NORMACOL (Norgine)

Sterculia urens (gomme)
gran. (sachet)
30 x 6,2 g 12,13 €
gran.
375 g 3,1 g/5 g 12,13 €

Posol. 5 à 10 ml de granulés ou 1 sachet 2 à 3 x p.j.

SPAGULAX (Almirall)

Plantago ovata (tégument de la graine)
poudre efferv. (sachet)
20 x 2,14 g 8,34 €

Posol. 1 sachet 3 x p.j.

SPAGULAX M (Almirall)

Plantago ovata (tégument de la graine)
gran.
700 g 3,5 g/5 g 12,52 €

Posol. 15 ml de granulés 3 x p.j.

3.5.2. PARAFFINE LIQUIDE

La paraffine ramollit et lubrifie les selles et les fécalomes.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Utilisation à court terme pour prévenir un fécalome (p.ex. après un repas baryté).
– Constipation avec fécalome.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
– Personnes âgées, patients débilites, nourrissons, jeunes enfants et patients avec des troubles de la déglutition, en raison du risque de pneumonie graisseuse.

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.
– Pneumonie graisseuse, surtout chez les personnes avec des troubles de la déglutition et chez les très jeunes enfants.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

LANSOYL PARAFFINE

(Johnson & Johnson Consumer)

paraffine (liquide)
gel or.
225 g 3,91 g/5 g 7,14 €

Posol. 15 ml 1 à 3 x p.j.

3.5.3. LAXATIFS OSMOTIQUES**3.5.3.1. Lactitol, lactulose et sorbitol**

Le lactitol et le lactulose sont des disaccharides synthétiques qui ne sont pas digérés dans l'intestin grêle. Les bactéries du côlon les scindent en monosaccharides tels le galactose, le fructose et le sorbitol qui sont surtout laxatifs par leurs propriétés osmotiques. L'administration de lactitol et de lactulose abaisse le pH par formation d'acides organiques, avec diminution de la résorption de NH_3 , ce qui explique leur utilisation dans l'encéphalopathie hépa-

tique. Le lactitol est retiré du marché depuis juin 2020.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Constipation.
– Lactitol et lactulose: aussi encéphalopathie hépatique.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
– Lactitol et lactulose: aussi galactosémie.
– Sorbitol: aussi intolérance au fructose, obstruction des voies biliaires, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, le lactitol, le lactulose et le sorbitol ne sont pas indiqués.

Lactitol

La spécialité Importal® n'est plus commercialisée depuis juin 2020.

Lactulose

Posol. constipation:
– adulte: 10 à 30 g (15 à 45 ml), ensuite 10 à 20 g (15 à 30 ml) p.j., en 1 prise (doses plus élevées dans l'encéphalopathie)
– enfant:
• < 1 an: 5 ml p.j.
• 1 à 5-6 ans: 5 à 10 ml p.j.
• 5-6 à 14 ans: 15 à 20 ml p.j.

BIFTERAL (Mylan EPD)

lactulose			
sirop sol.			
500 ml 3,33 g/5 ml	R/B!	○	9,47 €

(spécialité destinée à l'usage dans l'encéphalopathie hépatique)

DUPHALAC (Mylan EPD)

lactulose			
sirop sol. (sachet) [667 mg/1 ml]			
20 x 10 g/15 ml			11,36 €
sirop sol. (sachet) Fruit [667 mg/1 ml]			
20 x 10 g/15 ml			11,36 €
sirop sol. [667 mg/1 ml]			
300 ml 3,33 g/5 ml			9,06 €
500 ml 3,33 g/5 ml			12,97 €
1 000 ml 3,33 g/5 ml			20,05 €

LACTULOSE EG (EG)

lactulose			
sol. (pdr, sachet)			
30 x 10 g			18,16 €
sirop sol. (sachet)			
20 x 10 g/15 ml			9,86 €
sirop sol.			
300 ml 3,35 g/5 ml			7,87 €
500 ml 3,35 g/5 ml			11,26 €

LACTULOSE SANDOZ (Sandoz)

lactulose			
sirop sol.			
300 ml 3,35 g/5 ml			6,95 €
500 ml 3,35 g/5 ml			9,95 €

LACTULOSE TEVA (Teva)

lactulose			
sirop sol.			
1 x 500 ml 3,1 g/5 ml			9,42 €
10 x 500 ml 3,1 g/5 ml			55,92 €

Sorbitol

Posol. 5 à 10 g p.j., en 1 prise

SORBITOL DELALANDE (Sanofi Belgium)

sorbitol			
sol. (pdr, sachet)			
20 x 5 g			4,92 €

3.5.3.2. Macrogol

Le macrogol augmente le volume des liquides intestinaux; grâce à cet effet osmotique, le volume fécal augmente et les selles deviennent plus molles. Une distinction est faite ci-dessous entre les préparations pour le lavage intestinal et celles pour le traitement de la constipation (avec ou sans électrolytes).

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Constipation (préparations à faibles doses).
– Constipation avec fécalome.
– Lavage intestinal en préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale (le plus souvent préparations à doses élevées).

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.


Précautions particulières

– Préparations à doses élevées: les produits doivent être dissous, et pris avec une grande quantité d'eau. La prudence s'impose chez les patients souffrant de troubles électrolytiques, d'insuffisance rénale, de déshydratation ou d'insuffisance cardiaque.

– La teneur en sodium de certaines préparations peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Macrogol pour le lavage intestinal**COLOFORT (Ipsen)**

macrogol 4.000 64 g	
sodium, sulfate 5,7 g	
sodium, hydrogénocarbonate 1,68 g	
sodium, chlorure 1,46 g	
potassium, chlorure 0,75 g	
sol. (pdr, sachet)	
4	16,62 €

ENDOFALK (Dr. Falk) 

macrogol 3.350 52,5 g	
sodium, chlorure 1,4 g	
sodium, hydrogénocarbonate 715 mg	
potassium, chlorure 185 mg	
sol. (pdr, sachet)	
6	12,79 €

ENDOPEG (B. Braun)

macrogol 4.000 295 mg/5 ml	
sodium, sulfate 28,4 mg/5 ml	
sodium, hydrogénocarbonate 8,4 mg/5 ml	
sodium, chlorure 7,3 mg/5 ml	
potassium, chlorure 3,75 mg/5 ml	
sol. gastr./or.	
6 x 1 l	U.H. [9 €]

KLEAN-PREP (Norgine)

macrogol 3.350 59 g	
sodium, sulfate 5,7 g	
sodium, hydrogénocarbonate 1,7 g	
sodium, chlorure 1,5 g	
potassium, chlorure 0,7 g	
sol. (pdr, sachet)	
4	18,70 €

MOVIPREP (Norgine)

composant I	
macrogol 3.350 100 g	
sodium, sulfate 7,5 g	
sodium, chlorure 2,69 g	
potassium, chlorure 1,02 g	
sol. (pdr, sachet) (I)	
composant II	
ascorbate, sodium 5,9 g	
acide ascorbique 4,7 g	
sol. (pdr, sachet) (II)	
2 x 2 (I+II)	19,61 €

composant I	
macrogol 3.350 100 g	
sodium, sulfate 7,5 g	
sodium, chlorure 2,69 g	
potassium, chlorure 1,02 g	
sol. (pdr, sachet) Orange (I)	
composant II	
ascorbate, sodium 5,9 g	
acide ascorbique 4,7 g	
sol. (pdr, sachet) Orange (II)	
2 x 2 (I+II)	19,61 €

Macrogol sans électrolytes en cas de constipation

Posol. adulte: 1 à 2 sachets le matin

FORLAX (Ipsen)

macrogol 4.000	
sol. (pdr, sachet) Junior	
20 x 4 g	9,90 €
sol. (pdr, sachet)	
20 x 10 g	13,90 €

FORLAX (PI-Pharma)

macrogol 4.000	
sol. (pdr, sachet)	
20 x 10 g	13,90 €
(importation parallèle)	

TRANSISOFT (Mayoly)

macrogol 3.350	
sol. (pdr, sachet)	
28 x 8,5 g	14,73 €

Macrogol avec électrolytes en cas de constipation

Posol. adulte: 1 à 3 sachets ou 1 à 3 x 25 ml (pour solution à diluer) p.j.

CURAPEG (Teva)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
30	14,79 €
50	23,00 €

LAXIDO (Truvion)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet) Nature	
20	12,99 €
50	24,78 €
sol. (pdr, sachet) Orange	
20	12,99 €
50	24,78 €

MACROGOL + ELECTROLYTES AB (Aurobindo)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
sodium, chlorure 350,7 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
20	12,21 €
30	12,99 €
50	23,99 €

MACROGOL + ELECTROLYTES EG (EG)

macrogol 3.350 6,563 g	
sodium, chlorure 175,4 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 89,3 mg	
potassium, chlorure 23,3 mg	
sol. (pdr, sachet) Junior	
30	F/ 13,14 €
60	R/ 24,37 €
macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
20	13,14 €
40	24,37 €

MACROGOL + ELECTROLYTES SANDOZ*(Sandoz)*

macrogol 3.350 13,125 g sodium, chlorure 350,7 mg sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg potassium, chlorure 46,6 mg sol. (pdr, sachet)	
8	5,10 €
20	10,89 €
50	26,00 €

MOLAXOLE (Meda Pharma)

macrogol 3.350 13,125 g sodium, chlorure 350,7 mg sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg potassium, chlorure 46,6 mg sol. (pdr, sachet)	
20	11,06 €
30	13,12 €

MOVICOL (Norgine)

macrogol 3.350 6,563 g sodium, chlorure 175,4 mg sodium, hydrogénocarbonate 89,3 mg potassium, chlorure 15,9 mg sol. (pdr, sachet) Junior Arome	
30 R/	15,60 €

macrogol 3.350 6,563 g sodium, chlorure 175,4 mg sodium, hydrogénocarbonate 89,3 mg potassium, chlorure 25,1 mg sol. (pdr, sachet) Junior Neutral	
30 R/	15,60 €

macrogol 3.350 13,125 g sodium, chlorure 350,7 mg sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg potassium, chlorure 31,7 mg sol. (pdr, sachet) Goût chocolat	
20	15,60 €

macrogol 3.350 13,125 g sodium, chlorure 350,7 mg sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg potassium, chlorure 46,6 mg sol. (pdr, sachet)	
20	15,60 €

macrogol 3.350 13,125 g sodium, chlorure 350,8 mg sodium, hydrogénocarbonate 178,6 mg potassium, chlorure 50,2 mg sol. (pdr, sachet) Neutral	
20	15,60 €

macrogol 3.350 2,625 g/5 ml sodium, chlorure 70,14 mg/5 ml sodium, hydrogénocarbonate 35,7 mg/5 ml potassium, chlorure 9,32 mg/5 ml sol. à diluer Liquide Goût orange 500 ml	
	15,60 €

macrogol 3.350 13,125 g/25 ml sodium, chlorure 350,8 mg/25 ml sodium, hydrogénocarbonate 178,6 mg/25 ml potassium, chlorure 50,2 mg/25 ml sol. (sachet) Unidose	
20 x 25 ml	15,60 €
50 x 25 ml	31,83 €

MOVICOL (Impexco)

macrogol 3.350 13,125 g sodium, chlorure 350,7 mg sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg potassium, chlorure 31,7 mg sol. (pdr, sachet) Goût chocolat	
20	14,70 €

macrogol 3.350 13,125 g sodium, chlorure 350,7 mg sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg potassium, chlorure 46,6 mg sol. (pdr, sachet)	
20	14,70 €

macrogol 3.350 13,125 g sodium, chlorure 350,8 mg sodium, hydrogénocarbonate 178,6 mg potassium, chlorure 50,2 mg sol. (pdr, sachet) Neutral	
20	14,70 €
(importation parallèle)	

3.5.3.3. Laxatifs à base de sels minéraux

Les laxatifs à base de phosphates ou de sulfates augmentent le volume fécal par un effet osmotique, et rendent les selles plus molles.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale.
– Laxatifs à base de phosphates: aussi constipation sévère.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacolon toxique.
– Ascite.
– Insuffisance cardiaque.
– Déshydratation ou troubles électrolytiques, insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.
– Laxatifs à base de phosphate: néphropathie aiguë, avec parfois une insuffisance rénale chronique irréversible [voir *Folia d'août 2006*].
– Laxatifs à base de sulfates: élévation temporaire de l'uricémie.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, les laxatifs à base de sels minéraux ne sont pas indiqués.
– Les produits doivent être dissous, et doivent être pris avec une grande quantité d'eau.

- La prudence s'impose en cas de risque accru de déshydratation ou de troubles électrolytiques.
- La teneur en sodium peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime hyposodé strict.

Laxatifs à base de phosphates

CLEEN PHOSPHO-SODA (Recordati) G₁D
phosphate, monosodium 2,71 g/5 ml
phosphate, disodium 1,2 g/5 ml
sol. à diluer
45 ml 10,17 €

COLOWASH (Mayoly) G₁D
phosphate, monosodium 1.102 mg
phosphate, disodium 398 mg
compr. (séc.)
32 R/ 16,95 €

Laxatifs à base de sulfates

EZICLEN (Truvion) ∇ G₁D
sulfate, sodium 17,51 g/176 ml
sulfate, magnésium 3,276 g/176 ml
sulfate, potassium 3,13 g/176 ml
sol. à diluer
2 x 176 ml 20,33 €

3.5.4. LAXATIFS DE CONTACT

Les laxatifs de contact stimulent la motilité et la sécrétion intestinales. Ce groupe comprend les dérivés anthraquinoniques naturels et synthétiques, ainsi que les dérivés du diphénylméthane.

Positionnement

- Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement à court terme, p.ex. comme préparation à un examen ou à une intervention au niveau de l'intestin.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacolon toxique.
- Déshydratation sévère.

Effets indésirables

- Crampes intestinales, diarrhée avec risque de déshydratation, surtout chez les personnes âgées.
- Détérioration de la fonction rénale, troubles électrolytiques, surtout hypokaliémie, avec faiblesse musculaire et perte de poids en cas d'utilisation chronique.
- Dérivés anthraquinoniques: aussi pseudomélanose du côlon, réactions d'hypersensibilité, coloration brunâtre des urines.

Grossesse et allaitement et interactions

- Voir 3.5.

Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, les laxatifs de contact ne sont pas indiqués.
- Attention en cas d'utilisation concomitante de diurétiques vu le risque de troubles électrolytiques.
- L'usage chronique de laxatifs de contact est à déconseiller.

3.5.4.1. Dérivés anthraquinoniques

Senoside B

<i>Posol.</i> 10 à 32 mg p.j. en 1 prise
--

FUCA (Melisana)
Cassia senna (senoside B)
compr. enr.
30 x 10 mg 4,16 €

GRAINS DE VALS SENNA (Qualiphar)
Cassia senna (senoside B)
compr. enr.
20 x 16 mg 6,08 €

3.5.4.2. Dérivés du diphénylméthane

Bisacodyl

<i>Posol.</i>
- per os: 5 à 10 mg p.j. en 1 prise
- voie rectale: 10 mg p.j. en 1 prise

BISACODYL EG (EG)
bisacodyl
compr. gastro-résist.
40 x 5 mg 6,10 €

BISACODYL TEVA (Teva)
bisacodyl
compr. gastro-résist.
30 x 10 mg 5,20 €

DULCOLAX BISACODYL (Sanofi Belgium)
bisacodyl
compr. gastro-résist.
40 x 5 mg 7,35 €
supp.
10 x 10 mg 7,43 €

MUCINUM (Pharmacobel)
bisacodyl
compr. gastro-résist.
30 x 5 mg 3,81 €

PURGO-PIL (Qualiphar)
bisacodyl
compr. gastro-résist.
30 x 10 mg 7,85 €

Picosulfate

<i>Posol.</i> 5 à 10 mg p.j. en 1 prise

DULCOLAX PICOSULPHATE (Sanofi Belgium)

picosulfate, sodium caps. molle 50 x 2,5 mg	10,54 €
gtts sol. 30 ml 7,5 mg/1 ml (1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg)	11,56 €

FRUCTINES (Pharmethic)

picosulfate, sodium compr. à sucer 30 x 5 mg	5,21 €
gtts sol. 15 ml 7,5 mg/1 ml (1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg)	5,10 €

LAXOBERON (Sanofi Belgium)

picosulfate, sodium gtts sol. 15 ml 7,5 mg/1 ml (1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg)	6,59 €
---	--------

PICOLAXINE (Pharmacobel)

picosulfate, sodium compr. 30 x 5 mg	4,81 €
--	--------

3.5.5. PRUCALOPRIDE

Le prucalopride, un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT₄) dans le côlon, chimiquement apparenté au cisapride, stimule la motricité colique.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Constipation chronique résistante au traitement chez l'adulte.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

– Céphalées.
– Douleurs abdominales, nausées, diarrhée.

Grossesse et allaitement

– La prise de prucalopride est déconseillée pendant la grossesse en raison de cas d'avortement spontané observés au cours d'essais cliniques; aucun lien de causalité n'est prouvé.
– Le prucalopride n'est pas recommandé pendant l'allaitement par manque de données concernant l'innocuité chez l'enfant.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, le prucalopride n'est pas indiqué.

RESOLOR (Takeda) G₁D

prucalopride (succinate) compr. pellic. 28 x 1 mg	R/	61,60 €
28 x 2 mg	R/	75,50 €

Posol. 1 à 2 mg p.j. en 1 prise

3.5.6. LINACLOTIDE

Le linaclotide, structurellement proche de certaines endotoxines bactériennes, exerce un effet laxatif.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère avec constipation chez l'adulte.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale.

Effets indésirables

– Diarrhée parfois sévère (avec risque de diminution de l'absorption d'autres médicaments), nausées, douleurs abdominales, flatulence.

Grossesse et allaitement et interactions

– La prise de linaclotide est déconseillée pendant la grossesse et la période d'allaitement par manque de données concernant l'innocuité.

<i>Posol.</i> 1 gél. 1 x p.j.

CONSTELLA (Allergan)

linaclotide gél. 28 x 290 µg	R/	56,20 €
------------------------------------	----	---------

3.5.7. LAXATIFS À USAGE RECTAL

Les laxatifs à usage rectal agissent localement par un effet osmotique et ramollissant, et provoquent une contraction rectale.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Fécalome.
– Constipation chez les patients alités.
– Avant un examen endoscopique ou radiographique du côlon distal.
– Avant un accouchement ou une intervention chirurgicale.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
– Sorbitol: intolérance au fructose.

– Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale grave est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

– Irritation de la muqueuse rectale, allant jusqu'à l'érosion.
– Lavement à base de phosphate: aussi hypocalcémie chez l'enfant et chez les patients atteints d'insuffisance rénale si le lavement n'est pas évacué immédiatement.

Grossesse et allaitement et interactions

– Les laxatifs à usage rectal sont à utiliser seulement occasionnellement en cas de constipation distale [voir *Folia de juillet 2018*].

CLEEN ENEMA (Recordati) $\mathcal{Q}\mathcal{R}$

phosphate, monosodium 181 mg/1 ml	
phosphate, disodium 80 mg/1 ml	
sol. rect. Adulte	
133 ml	4,79 €
sol. rect. Enfant	
66,6 ml	4,93 €

GLYCERINE SUPPO'S (Kela) \mathcal{D}

glycérol	
supp. Enfant et Bébé	
10 x 1,3 g	4,01 €
supp. Adulte	
10 x 2,4 g	4,21 €
100 x 2,4 g	28,15 €

LAVEMENT AU PHOSPHATE (Norgine) $\mathcal{Q}\mathcal{R}$

phosphate, monosodium 182 mg/1 ml	
phosphate, disodium 80 mg/1 ml	
sol. rect.	
130 ml	3,24 €

LAXAVIT (Kela) \mathcal{D}

docusate, sodium 21 mg/1 ml	
glycérol 1,2 g/1 ml	
sol. rect.	
1 x 12 ml	2,14 €
3 x 12 ml	6,42 €

MICROLAX (Johnson & Johnson Consumer)

sorbitol 625 mg/1 ml	
citrate, sodium 90 mg/1 ml	
laurylsulfocétate, sodium 9 mg/1 ml	
sol. rect.	
4 x 5 ml	6,10 €
12 x 5 ml	15,66 €

NORGALAX (Movianto)

docusate, sodium	
gel rect.	
6 x 120 mg/10 g	45,71 €

SUPPOSITOIRES À LA GLYCERINE LAMBO (Lambo) \mathcal{D}

glycérol	
supp. Bébé	
10 x 0,65 g	3,96 €
supp. Enfant	
10 x 1,3 g	4,01 €
supp. Adulte	
10 x 2,4 g	4,21 €
100 x 2,4 g	24,20 €

3.5.8. ASSOCIATIONS DE LAXATIFS

Positionnement

– Voir 3.5.
– En dehors du cadre du lavage intestinal en préparation à une coloscopie (où les préparations à base de macrogol sont à préférer voir 3.5.3.2.) ou à un lavement baryté, ces associations sont difficiles à justifier.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, et précautions particulières

– Ceux de chaque substance.
– Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale grave est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Associations de laxatifs pour la vidange intestinale

CITRAFLEET (Recordati) $\mathcal{Q}\mathcal{R}$

acide citrique 10,97 g	
magnésium oxyde 3,5 g	
picosulfate, sodium 10 mg	
sol. (pdr, sachet)	
2	18,92 €

PICOPREP (Ferring) $\mathcal{Q}\mathcal{R}$

acide citrique 12 g	
magnésium oxyde 3,5 g	
picosulfate, sodium 10 mg	
sol. (pdr, sachet)	
2	18,92 €

PLENVU (Norgine)

I	
macrogol 3.350 100 g	
sodium, sulfate 9 g	
sodium, chlorure 2 g	
potassium, chlorure 1 g	
sol. (pdr, sachet) (1)	
II	
macrogol 3.350 40 g	
sodium, chlorure 3,2 g	
potassium, chlorure 1,2 g	
sol. (pdr, sachet) (1)	
III	
ascorbate, sodium 48,11 g	
acide ascorbique 7,54 g	
sol. (pdr, sachet) (1)	
1 x 3 (1+1+1)	20,58 €
(1ère prise: I; 2ème prise: II + III; voir RCP 4.2)	

Associations de laxatifs pour le traitement de la constipation

AGIOLAX (Meda Pharma)

Plantago ovata (graine) 2,76 g/5 g	
Cassia senna (sennoside B) 8,3 mg/5 g	
gran.	
250 g	11,49 €

3.6. Antidiarrhéiques

Les antidiarrhéiques ont été regroupés ici en cinq classes:

- les adsorbants et astringents
- les probiotiques
- les freinateurs du transit intestinal
- les antisécrétoires
- les inhibiteurs de la sérotonine.

Positionnement

- Voir *Folia d'août 2005 et de juillet 2009*.
- Antidiarrhéiques
 - Les antidiarrhéiques peuvent avoir une place dans le traitement symptomatique de la diarrhée chez l'adulte.
 - En cas de colite ulcéreuse, les freinateurs du transit intestinal doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de mégacôlon toxique.
- Réhydratation
 - La prise en charge de la gastro-entérite aiguë consiste d'abord à prévenir et traiter la déshydratation.
 - Réhydratation orale.
 - Les solutions de réhydratation orale peuvent être préparées à partir de sachets de poudre disponibles en pharmacie. Ils contiennent un mélange d'hydrates de carbone et de sels, qui doit être ajouté à une quantité déterminée d'eau.
 - En prévention de la déshydratation en cas de diarrhée (nourrissons et jeunes enfants, personnes âgées, personnes atteintes d'une affection chronique comme le diabète), ces solutions de réhydratation orale peuvent être indiquées. Pour la prévention de la déshydratation chez les nourrissons de moins d'un an, 10 ml/kg de solution de réhydratation orale peuvent être administrés par épisode de défécation liquide; chez les enfants de plus d'un an et chez l'adulte, une telle prévention est généralement inutile et il est plutôt conseillé de boire souvent (soupe, thé, ...).
 - Dans le traitement de la déshydratation modérée (perte de 5% du poids corporel en eau), 50 à 75 ml/kg sont administrés par petites quantités régulières sur une période de 4 à 6 heures. Après réhydratation, l'alimentation normale peut être reprise; tant que la diarrhée persiste, 10 ml/kg peuvent être administrés par épisode de défécation liquide.
 - En cas de déshydratation sévère (perte > 5% du poids corporel en eau), ou en cas d'échec de la réhydratation orale, une réhydratation parentérale peut être nécessaire, ce qui est plus souvent le cas chez les nourrissons.
- Traitement anti-infectieux
 - La diarrhée aiguë est très souvent d'origine infectieuse. Dans la plupart des cas, il s'agit de gastro-entérites virales.
 - Certains virus, p.ex. les rotavirus, sont parfois responsables d'épidémies, surtout chez les jeunes enfants. Il n'y a pas de médicaments actifs contre ces virus et la seule mesure à prendre consiste à compenser les pertes liquidiennes et à instaurer éventuellement un traitement symptomatique. Des vaccins contre le rotavirus sont disponibles (*voir 12.1.1.10.*).
 - Les entérobactéries peuvent causer des épidémies dans certaines contrées, surtout pendant la période estivale; un traitement antibactérien ne se justifie qu'en fonction du résultat d'un examen bactériologique positif des selles, et n'est nécessaire qu'en présence de symptômes extra-intestinaux et en cas de dysenterie (diarrhée sanglante avec fièvre et altération de l'état général).
 - L'administration d'antibiotiques dans certaines entérites aiguës, par exemple à salmonella, peut accroître le nombre de porteurs chroniques de ces germes, et contribuer ainsi à leur dissémination.
 - Diarrhée du voyageur: dans certaines études, une diminution de la durée de la diarrhée a été constatée lorsqu'elle était traitée par un antibactérien. Les antibactériens se justifient dans la diarrhée du voyageur en présence de fièvre >38,5°C, d'une diarrhée mucopurulente ou sanguinolente ou de fortes crampes abdominales [*voir 11.1.2.2. et Folia de mai 2019*]. Chez les patients ayant une pathologie sous-jacente (affection intestinale inflammatoire chronique, troubles cardiaques et rénaux) un traitement antibactérien par l'azithromycine peut être instauré dès les premiers symptômes d'une diarrhée du voyageur.

- Pour le traitement de la diarrhée aiguë due à des parasites, le plus souvent des amibes ou giardia, on utilise surtout les dérivés de l'imidazole (voir 11.3.3.1.).
 - En ce qui concerne les antibactériens et les antiparasitaires qui ne sont pas seulement utilisés dans les infections intestinales, voir chapitre 11. Infections.
- Traitement du syndrome carcinoïde
- Dans le syndrome carcinoïde, la sécrétion de sérotonine est augmentée et stimule la motilité, la sécrétion et l'inflammation du tractus gastro-intestinal.
 - L'éthyle de télotristat, en association avec un analogue de la somatostatine, diminue la sécrétion de sérotonine et le nombre de selles chez les patients atteints de syndrome carcinoïde.

3.6.1. ADSORBANTS ET ASTRINGENTS

Les principaux adsorbants utilisés sont les sels de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium et le charbon activé. Le trisilicate de magnésium et l'hydroxyde d'aluminium sont décrits au point 3.1.2.

Positionnement

- Voir 3.6.
- À l'exception du charbon activé dans les intoxications (voir Intro.7.1.), il existe peu de données concernant l'efficacité de ces produits.

Charbon activé

<i>CARBOBEL MONO (Omega)</i>		
charbon activé gran.		
70 g 750 mg/5 g		9,39 €
<i>NORIT (Kela)</i>		
charbon activé compr.		
75 x 250 mg		8,72 €
gél.		
30 x 200 mg		6,98 €
<i>NORIT CARBOMIX (Kela)</i>		
charbon activé susp. (gran.) gastro-ent./or.		
50 g/61,5 g		14,50 €

Associations

Cette association ne se justifie pas.

<i>CARBOBEL (Omega)</i>		
charbon activé 300 mg		
citrate, magnésium 20 mg		
méthénamine 40 mg		
compr.		
30		8,22 €

3.6.2. PROBIOTIQUES

De nombreux probiotiques ne sont pas enregistrés comme médicaments, et sont disponibles comme compléments alimentaires.

Positionnement

- Voir 3.6.
- L'efficacité des probiotiques dans toutes sortes d'affections intestinales n'est pas établie.
- Pour les préparations à base de *Saccharomyces boulardii* (apparenté à *S. cerevisiae*), il existe quelques preuves d'un intérêt dans les infections à *Clostridium difficile* et dans la diarrhée induite par les antibiotiques [voir *Folia de juin 2000* et *Folia de février 2016*].

Contre-indications

- *Saccharomyces boulardii*: les malades dans un état critique et les patients immunodéprimés (en raison de cas d'infection systémique par *S. boulardii* chez ces patients).

Posol. Saccharomyces boulardii: 4 gél. ou sachets p.j. en 2 prises

<i>ENTEROL (Biocodex)</i>		
Saccharomyces boulardii gél.		
10		9,60 €
10		9,60 €
20		17,80 €
20		17,80 €
50		36,95 €
susp. (pdr, sachet)		
10		9,60 €
20		17,80 €
(les conditionnements de 10 et 20 gél. sont disponibles en blister et en flacon)		
<i>LACTEOL (Truvion)</i>		
Lactobacillus acidophilus gél.		
20		9,76 €
<i>SACCHIFLORA (Amophar)</i>		
Saccharomyces boulardii gél.		
10		8,27 €
20		14,73 €
50		30,26 €

3.6.3. FREINATEURS DU TRANSIT INTESTINAL

Le lopéramide, un dérivé des opioïdes augmente le tonus de l'intestin grêle et du côlon, et diminue le péristaltisme intestinal.

Positionnement

– Voir 3.6.
 – L'utilisation de freinateurs du transit ne doit pas faire perdre de vue l'importance de l'hydratation, certainement chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë et de la diarrhée chronique.
 – Diarrhée du voyageur sans tableau clinique de dysenterie (diarrhée sanglante avec fièvre et altération de l'état général).

Contre-indications

– Enfants de moins de 2 ans; déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.
 – Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).
 – Colite ulcéreuse active.

Effets indésirables

– Effet dépressif central (p.ex. dépression respiratoire), céphalées, vertiges.
 – Rare: rétention urinaire, iléus paralytique, mégacolon toxique.
 – Les enfants sont plus sensibles aux effets indésirables des freinateurs du transit intestinal.
 – En cas de surdosage, on peut utiliser la naloxone, un antagoniste des opioïdes (voir 8.4.).

Interactions

– Le loperamide est un substrat du CYP2C8, CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Loperamide

Posol.
 - adulte: 4 mg, ensuite 2 mg après chaque selle liquide (max. 16 mg p.j.)
 - enfant > 6 ans: 2 mg après chaque selle liquide (max. 8 mg p.j.)

IMODIUM (Johnson & Johnson Consumer)

loperamide, chlorhydrate gél.		
20 x 2 mg		8,59 €
60 x 2 mg	b1.c1 ⊖	9,44 €
200 x 2 mg	b1.c1 ⊖	17,46 €
compr. orodisp. Instant		
20 x 2 mg		11,76 €
60 x 2 mg		21,39 €

LOPERAMIDE EG (EG)

loperamide, chlorhydrate gél.		
20 x 2 mg		7,21 €
60 x 2 mg	b1.c1 ⊖	8,51 €
200 x 2 mg	b1.c1 ⊖	17,46 €

LOPERAMIDE TEVA (Teva)

loperamide, chlorhydrate gél.		
20 x 2 mg		6,70 €
60 x 2 mg	b1.c1 ⊖	8,53 €

TRANSITYL (SMB)

loperamide, chlorhydrate compr. orodisp. Instant		
30 x 2 mg		9,90 €

Associations

IMODIUM DUO (Johnson & Johnson Consumer)

loperamide, chlorhydrate 2 mg		
siméticone 133 mg (éq. diméticone 125 mg)		
compr.		
18		11,93 €

3.6.4. ANTISÉCRÉTOIRES

Le racécadotril, un inhibiteur des enképhalinases (enzymes antidiarrhéiques, est de la dégradation de certains opioïdes endogènes), principalement au niveau de la muqueuse intestinale, diminue l'hypersécrétion intestinale.

Positionnement

– Voir 3.6.
 – Dans la prise en charge de la diarrhée aiguë, la place du racécadotril, tout comme des autres antidiarrhéiques, est très limitée, et les mesures de réhydratation restent le traitement de base, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées [voir Folia janvier 2018].

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë.

Contre-indications

– Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).

Effets indésirables

– Céphalées, rash, angioedème.

Interactions

– L'usage concomitant avec un IECA est à déconseiller en raison du risque accru d'angioedème [voir Folia de janvier 2018].

TIORFIX (Bioprojet Benelux)

racécadotril gél.		
20 x 100 mg		16,50 €
susp. (gran., sachet) Baby		
16 x 10 mg	R/	16,50 €
susp. (gran., sachet) Junior		
16 x 30 mg	R/	16,50 €

Posol.
 - adulte: 100 mg, ensuite 100 mg 3 x p.j.
 - enfant > 3 mois: 1,5 mg/kg par prise, 3 x p.j.

3.6.5. INHIBITEURS DE LA SÉCRÉTION DE SÉROTONINE

L'éthyle de télotristat inhibe la sécrétion de sérotonine qui est responsable des troubles gastro-intestinaux du syndrome carcinoïde (augmentation de la fréquence des selles et diarrhées).

Positionnement

– Voir 3.6.
– Dans la prise en charge des diarrhées du syndrome carcinoïde, l'éthyle de télotristat peut être utilisé, en association avec un analogue de la somatostatine (voir 5.5.5.).

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde de l'adulte, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS), en cas de contrôle insuffisant avec un ASS.

Effets indésirables

– Douleurs abdominales, nausées, flatulences, diminution d'appétit, céphalées, oedèmes périphériques, fièvre, fatigue et élévation des γ GT.

Interactions

– Le télotristat est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Ethyle de télotristat

<i>Posol.</i> 750 mg p.j. en 3 prises

XERMELO (*Ipsen*) ▼ Ω β

télotristat, éthyle
(sous forme de télotristat étiprate)
compr. pellic.
90 x 250 mg U.H. [1.034 €]
(médicament orphelin)

3.7. Affections inflammatoires du tube digestif

Dans les crises aiguës des affections inflammatoires de l'intestin, on utilise:

- les 5-aminosalicylates: sulfasalazine et mésalazine
- les corticostéroïdes par voie systémique (*voir 5.4.*)
- les corticostéroïdes par voie rectale
- la ciclosporine (*voir 12.3.1.4.*)
- les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
- l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.*)
- le védolizumab (*voir 12.3.2.6.6.*).

Dans le traitement d'entretien, on utilise:

- les 5-aminosalicylates: sulfasalazine et mésalazine
- le méthotrexate à faible dose (*voir 9.2.1.*)
- l'azathioprine (*voir 12.3.1.2.*)
- la mercaptopurine (*voir 13.1.2.2.*)
- les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
- l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.*)
- le védolizumab (*voir 12.3.2.6.6.*)
- le tofacitinib (*voir 12.3.2.5.*).

Le budésonide orodispersible est proposé pour le traitement de l'oesophagite à éosinophiles.

Positionnement

- Colite ulcéreuse
 - En cas d'atteinte légère, les 5-aminosalicylates (par voie orale ou locale) peuvent suffire. Ils peuvent être poursuivis comme traitement d'entretien.
 - En cas d'atteinte sévère, on instaure des corticostéroïdes à diminuer progressivement dans un délai de 3 mois.
 - En association avec les corticostéroïdes, le choix se porte sur un traitement d'entretien avec soit des 5-aminosalicylates, soit un immunosuppresseur (azathioprine) pour prévenir les récédives.
 - Les agents biologiques tels que les inhibiteurs du TNF (adalimumab, infliximab, golimumab, *voir 12.3.2.1.*) et le vedolizumab (*voir 12.3.2.6.6.*) sont prescrits en cas d'effet insuffisant ou de récédives avec les immunosuppresseurs et/ou d'intolérance.
 - Le tofacitinib (*voir 12.3.2.5.*) et l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.*) peuvent être utilisés chez les patients insuffisamment contrôlés ou qui présentent une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements.
- Maladie de Crohn
 - Lors d'une exacerbation aiguë de la maladie de Crohn, les corticostéroïdes constituent le traitement de premier choix.
 - En cas d'atteinte iléale légère, on utilise de préférence le budésonide.
 - En cas de colite du segment gauche, l'utilisation de béclo méthasone peut être envisagée.
 - Dans les autres cas, l'administration de méthylprednisolone par voie systémique est recommandée.
 - Le traitement est généralement diminué sur une période de 3 mois. Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés comme traitement d'entretien chez les patients en rémission: ils ne diminuent pas le risque de récédives, et leur toxicité à long terme est inacceptable.
 - Chez les enfants, le traitement de première intention pour induire une rémission est l'alimentation entérale exclusive (apport de nutriments sous forme liquide par sonde naso-gastrique ou gastrostomie). Les corticostéroïdes sont donnés en cas d'échec, ou en présence d'atteinte modérée à sévère.
 - Les corticostéroïdes sont instaurés en même temps qu'un traitement d'entretien par un immunosuppresseur (la mercaptopurine ou l'azathioprine) pour prévenir les récédives. En cas d'intolérance à ceux-ci (et sans désir de grossesse), le méthotrexate à faibles doses peut être prescrit.
 - Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les preuves d'efficacité des 5-aminosalicylates sont très faibles, même si l'indication est reprise dans le RCP.

• Des agents biologiques tels que les inhibiteurs du TNF (adalimumab, infliximab, voir 12.3.2.1.) et les anticorps monoclonaux humanisés ustekinumab (voir 12.3.2.2.) et védolizumab (voir 12.3.2.6.6.) sont utilisés dans les formes actives de la maladie de Crohn ne répondant pas aux corticostéroïdes et/ou aux agents immunosuppresseurs, ou lorsque ceux-ci ne sont pas bien tolérés.

– Le budésônide orodispersible est proposé pour le traitement de l'oesophagite à éosinophiles.

Précautions particulières

– Chez les patients atteints d'une affection inflammatoire de l'intestin, il convient d'utiliser les AINS avec prudence étant donné que ces médicaments peuvent aggraver l'affection.

3.7.1. CORTICOSTÉROÏDES

Positionnement

– Voir 3.7.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 5.4.

– L'absorption rectale des corticostéroïdes est limitée mais des effets indésirables systémiques ne peuvent être exclus en cas d'utilisation prolongée et/ou de doses élevées.

– Sur le site Web *genesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le budésônide est considéré comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

ENTOCORT (Lamepro) [Ⓢ]

budésônide gél. lib. modif. 100 x 3 mg	R/b O	61,99 €
susp. rect. (compr.) Enema 7 x 2,3 mg + 115 ml solv.	R/	46,80 €

JORVEZA (Dr. Falk) [Ⓢ]

budésônide compr. orodisp. 90 x 1 mg	R/	391,80 €
--	----	----------

3.7.2. SULFASALAZINE

La sulfasalazine est un composé azoïque de la méسالazine (acide aminosalicylique) et de la sulfapyridine. La méسالazine, responsable de l'effet sur la muqueuse intestinale, est libérée dans le côlon à partir de la sulfasalazine sous l'influence de la flore intestinale.

Positionnement

– Voir 3.7.

Béclométasone

Posol. colite ulcéreuse: phase aiguë:
5 mg p.j. en 1 prise le matin

CLIPPER (Chiesi) [Ⓢ]

béclométasone, dipropionate compr. lib. prol. 30 x 5 mg	R/b O	53,98 €
---	-------	---------

Budésônide

Posol. maladie de Crohn: phase aiguë:
– per os: 9 mg p.j. en 1 prise
– rectal: 1 administration p.j.

BUDENOFALK (Dr. Falk) [Ⓢ]

budésônide gél. gastro-résist. 100 x 3 mg	R/b O	66,15 €
gran. gastro-résist. (sachet) 60 x 9 mg	R/	169,20 €
mousse rect. 14 dos. 2 mg/1 dos.	R/	82,12 €

BUDESONIDE FERRING (Ferring) [Ⓢ]

budésônide compr. gastro-résist. lib. prol. 30 x 9 mg	R/	96,06 €
---	----	---------

Indications (synthèse du RCP)

– Colite ulcéreuse.

– Maladie de Crohn (mentionnée dans le RCP, mais voir 3.7.).

– Arthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante (voir 9.2.).

Contre-indications

– Allergie aux sulfamidés ou à l'acide acétylsalicylique.

– Enfants de moins de 2 ans.

Effets indésirables

– Nausées, vomissements, rash et parfois réactions cutanées sévères (p.ex. syndrome de Stevens-Johnson).

– Troubles hématologiques tels que thrombopénie et leucopénie.

– Oligospermie réversible.

– Rare: néphrotoxicité.

Grossesse et allaitement

– La sulfasalazine est un antagoniste de l'acide folique; en cas d'utilisation pendant la grossesse, l'administration d'acide folique à raison de 4 mg p.j. est recommandée (voir 14.2.2.6.).

Précautions particulières

- Un contrôle régulier de la formule sanguine et des fonctions hépatiques et rénales est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.
- Attention en cas de déficit en G6PD.

Posol. affections inflammatoires de l'intestin:
 - phase aiguë: 2 à 6 g p.j. en plusieurs prises
 - dose d'entretien: 2 à 3 g p.j. en plusieurs prises

Posol.
 - per os:
 • phase aiguë: 1,5 à 4 g p.j. en 3 prises ou en 1 prise en cas de libération prolongée
 • dose d'entretien: 1,5 à 3 g p.j. en 3 prises ou en 1 prise en cas de libération prolongée
 - voie rectale:
 supp.: 0,5 à 1,5 g p.j. en 1 à 3 prises
 susp. rect.: 2 à 4 g 1 x p.j.
 mousse: 1 g 1 à 2 x p.j.

SALAZOPYRINE (Pfizer)
 sulfasalazine
 compr. gastro-résist. E.C.
 300 x 500 mg R/b O 30,19 €

3.7.3. MÉSALAZINE

La mésalazine (acide aminosalicylique), le métabolite actif de la sulfasalazine, est responsable de l'effet sur la muqueuse intestinale.

Positionnement

- Voir 3.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Colite ulcéreuse.
- Maladie de Crohn.

Contre-indications

- Allergie à l'acide acétylsalicylique.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Les effets indésirables sont ceux de la sulfasalazine (voir 3.7.2.), mais certains sont moins fréquents (entre autres, moins d'influence sur la qualité du sperme).

Précautions particulières

- Un contrôle régulier de la formule sanguine et des fonctions hépatiques et rénales est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.

CLAVERSAL (Truvion) G_{II}
 mésalazine
 compr. gastro-résist.
 100 x 500 mg R/b ⊕ 27,32 €
 300 x 500 mg R/b ⊕ 55,00 €
 supp.
 15 x 500 mg R/b O 13,76 €
 60 x 500 mg R/b O 35,69 €
 120 x 500 mg R/b O 63,25 €
 mousse rect. Foam
 14 dos. 1 g/1 dos. R/b O 28,37 €

COLITOFALK (Dr. Falk) G_{II}
 mésalazine
 gran. gastro-résist. lib. prol. (sachet)
 90 x 1,5 g R/b ⊕ 76,78 €
 60 x 3 g R/b ⊕ 95,08 €
 supp.
 30 x 500 mg R/b O 21,01 €
 30 x 1 g R/b ⊕ 35,33 €
 susp. rect.
 7 x 2 g/60 ml R/b O 24,14 €

MESALAZINE TEVA (Teva) G_{II}
 mésalazine
 compr. gastro-résist.
 300 x 500 mg R/b ⊕ 50,68 €

MEZAVANT (Takeda) G_{II}
 mésalazine
 compr. gastro-résist. lib. prol.
 60 x 1,2 g R/ 81,32 €

PENTASA (Ferring) G_{II}
 mésalazine
 compr. lib. prol. (séc.)
 300 x 500 mg R/ 121,78 €
 gran. lib. prol. (sachet)
 50 x 1 g R/b O 39,20 €
 150 x 1 g R/b O 89,23 €
 60 x 2 g R/b O 76,74 €
 30 x 4 g R/b O 76,74 €
 supp.
 28 x 1 g R/b O 37,63 €

3.8. Pathologie anale

3.8.1. MÉDICAMENTS CONTRE LES HÉMORROÏDES

Positionnement

– Les médicaments n'occupent qu'une place limitée dans le traitement des hémorroïdes. Il est très important de prévenir la constipation et la diarrhée. En cas de plaintes persistantes, on aura recours à la sclérose, la coagulation par infrarouge, la ligature ou à une intervention chirurgicale.

– Les préparations à usage local sont reprises ci-dessous. Leur intérêt thérapeutique n'est pas établi et elles ne sont pas exemptes d'effets indésirables (entre autres des réactions d'hypersensibilité).

– Les préparations locales ont été réparées ici en deux groupes selon qu'elles contiennent ou non des corticostéroïdes; celles qui contiennent des corticostéroïdes peuvent provoquer une atrophie muco-cutanée en cas d'utilisation prolongée. La résorption du corticostéroïde ne peut être exclue, ce qui est surtout important en cas d'utilisation prolongée et pendant la grossesse. La dernière préparation sans corticostéroïdes est retirée du marché depuis juin 2020.

– Un certain nombre de médicaments à usage systémique sont aussi utilisés dans le traitement des hémorroïdes et sont repris au point 1.11.. Il existe peu de preuves de leur efficacité dans cette indication.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Corticostéroïdes: voir 15.2., anesthésie locale: voir 18.2.

Préparations sans corticostéroïdes

La spécialité Cose-Anal® n'est plus commercialisée depuis juin 2020.

Préparations avec corticostéroïdes

SCHERIPROCT (Karo) Ⓞ

cinchocaïne, chlorhydrate 5 mg/1 g
prednisolone, caproate 1,9 mg/1 g
pommade cut./rect. 9,99 €
30 g

TRIANAL (Will-Pharma) Ⓞ

triamcinolone, acétonide 0,25 mg/1 g
lidocaïne, chlorhydrate 50 mg/1 g
pommade cut./rect. 9,97 €
20 g

TRIANAL (Will-Pharma) Ⓞ

triamcinolone, acétonide 0,5 mg
lidocaïne, chlorhydrate 50 mg
supp. 19,50 €
12 R/

3.8.2. MÉDICAMENTS CONTRE LES FISSURES ANALES

Positionnement

– La nitroglycérine sous forme de pommade à usage anal est utilisée pour soulager les douleurs associées aux fissures anales chroniques. Une pommade à base de diltiazem (préparation magistrale à 2%) est aussi utilisée.

– En ce qui concerne l'usage systémique de la nitroglycérine, voir 1.2.1.

Contre-indications

– Hypotension et choc.
– Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, d'autres dérivés nitrés ou de riociguat.

Effets indésirables

– Céphalées, hypotension (voir 1.2.1.).

Interactions

– Hypotension sévère en cas d'association à des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5, d'autres dérivés nitrés ou de riociguat.

RECTOGESIC (Prostrakan)

nitroglycérine
pommade rect. 56,69 €
30 g 4 mg/1 g R/

3.8.3. MÉDICAMENTS CONTRE LES FISTULES ANALES

Le darvadstrocel est une spécialité à base de cellules-souches adipeuses humaines pour le traitement chirurgical des fistules périanales complexes dans la maladie de Crohn, après échec des autres traitements.

Effets indésirables

– Proctalgies.
– Fistules et abcès anaux.

ALOFISEL (Takeda) ▼ ▽

darvadstrocel (tissu adipeux humain)
susp. inj. i.lés. [flac., 5 000 000 cellules/1 ml]
4 x 30.000.000 cellules/6 ml [63.441 €]
U.H.

(médicament orphelin)

4. Système respiratoire

- 4.1. Asthme et BPCO
- 4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants
- 4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires

4.1. Asthme et BPCO

Dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) on utilise surtout:

- des β_2 -mimétiques (syn. β_2 -agonistes) à courte durée d'action (SABA) ou à longue durée d'action (LABA)
- des anticholinergiques (syn. parasymphaticolytiques ou antagonistes des récepteurs muscariniques) à courte durée d'action (SAMA) ou à longue durée d'action (LAMA)
- des corticostéroïdes inhalés (CSI).

Ont une place limitée:

- les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (uniquement dans l'asthme)
- la théophylline
- les anticorps monoclonaux utilisés dans l'asthme (repris en 12.3.2.2. et 12.4.3.).

Positionnement

- *Bronchiolite et wheezing chez les jeunes enfants*
 - Chez les enfants en dessous de l'âge de 1 an, le wheezing et la toux sont souvent dus à une bronchiolite provoquée par une infection par le virus respiratoire syncytial (VRS). Le traitement de la bronchiolite consiste en premier lieu à prendre des mesures de soutien, avec une attention particulière à une évolution grave de la bronchiolite chez les enfants présentant des facteurs de risque et aux symptômes d'alarme d'un épuisement nécessitant le renvoi vers un spécialiste. Ni les bronchodilatateurs par voie inhalée, ni la corticothérapie inhalée n'ont une plus-value avérée dans la bronchiolite [voir *Folia d'octobre 2016*].
 - Chez les enfants de moins de 5 ans présentant un épisode aigu de wheezing dans le cadre d'une hyperréactivité bronchique, des bronchodilatateurs par voie inhalée sont toujours indiqués. Un β_2 -mimétique à courte durée d'action constitue le premier choix. En l'absence de réponse ou en cas d'apparition de symptômes d'alarme, une hospitalisation d'urgence s'impose [voir *Folia de février 2017*].
- *Asthme*
 - Des informations détaillées sur la prise en charge de l'asthme peuvent être obtenues dans les recommandations de «GINA» (*Global Initiative for Asthma*, www.ginasthma.com).
 - Traitement des symptômes asthmatiques aigus et de la crise d'asthme.
 - Les β_2 -mimétiques inhalés à courte durée d'action (SABA) sont administrés 'à la demande' en cas de symptômes gênants chez l'enfant, et dans l'asthme léger sans facteur de risque d'exacerbation chez l'adulte. Ils sont aussi utilisés à titre préventif et thérapeutique dans l'asthme d'effort. Ils ont une place en cas de crise asthmatique. Leur usage prolongé et régulier selon un schéma fixe est à déconseiller.
 - L'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) + formotérol peut être utilisée 'à la demande' chez des adultes avec un asthme modéré.
 - Les anticholinergiques inhalés à courte durée d'action (SAMA) peuvent exercer un effet bronchodilatateur additif à celui des β_2 -mimétiques, ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux β_2 -mimétiques. Les anticholinergiques agissent plus lentement que les β_2 -mimétiques.
 - Des corticostéroïdes à usage systémique sont indiqués en cas d'exacerbation sévère, et ce à dose suffisamment élevée: chez l'adulte 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant environ 7 jours. Une hospitalisation s'impose en cas de dyspnée sévère, de réponse insuffisante aux β_2 -mimétiques à courte durée d'action, de débit expiratoire de pointe inférieur

à 50% de la valeur prédite normale et/ou de saturation en oxygène inférieure à 92% à l'air ambiant.

- La nécessité d'une utilisation plus fréquente ou régulière (p.ex. journalière) de β_2 -mimétiques à courte durée d'action dans l'asthme signifie que l'affection n'est pas contrôlée et qu'un traitement d'entretien doit être instauré ou que le traitement d'entretien existant doit être réévalué (technique d'inhalation, observance du traitement, dosage).

• Traitement d'entretien de l'asthme (*voir aussi Folia de septembre 2020*).

- Avant toute majoration de traitement, il faut vérifier si le patient est exposé à des facteurs d'aggravation et s'il utilise correctement son traitement (observance, technique d'inhalation, dosage).

- En cas d'aggravation, le traitement chronique est majoré. En cas de contrôle satisfaisant de manière persistante, on essaie de diminuer progressivement les doses ou la médication.

- Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont le premier choix lorsqu'un traitement d'entretien est nécessaire. L'administration par inhalation de corticostéroïdes permet d'obtenir un effet favorable tout en évitant en grande partie les effets indésirables qui surviennent lors d'une administration systémique. Quel que soit le degré de sévérité de l'asthme, le plus grand bénéfice est en général déjà obtenu avec des doses faibles de CSI.

- Un β_2 -mimétique inhalé à longue durée d'action (LABA) peut être associé au CSI chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans (ou exceptionnellement plus jeunes) en cas de contrôle insuffisant dans l'asthme modéré et sévère. Il est formellement contre-indiqué d'utiliser des LABA en monothérapie (c.-à-d. sans association avec un CSI) dans l'asthme.

- Chez les patients bien contrôlés, il faut envisager de diminuer la dose du traitement combiné. Par exemple arrêter les LABA et poursuivre le traitement d'entretien uniquement avec les CSI à la plus faible dose efficace combiné avec un SABA à la demande est une option.

- Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes en monothérapie peuvent être une alternative dans les cas légers, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI, mais leur effet est moins prononcé. Dans l'asthme plus sévère et en cas de réponse insuffisante aux CSI, ils peuvent y être associés et constituent une alternative à l'association d'un LABA à un CSI.

- Le tiotropium est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) comme alternative à l'augmentation de la dose de CSI + LABA chez les patients adultes (et exceptionnellement à partir de 6 ans) atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par un LABA + CSI à des doses modérées à élevées. L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair.

- La théophylline est parfois utilisée comme traitement adjuvant dans l'asthme sévère.

- La place de l'administration chronique de (néo)macrolides dans l'asthme n'est pas claire. Chez des patients adultes souffrant d'asthme sévère mal contrôlé, on a observé un effet limité de l'azithromycine sur le nombre d'exacerbations. Un tel traitement doit être effectué de manière très restrictive et doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne.

- L'omalizumab peut être utilisé chez les patients présentant un asthme allergique sévère avec hypersensibilité IgE-dépendante avérée, qui ne répond pas à un traitement de fond classique à forte dose [*voir 12.4.3.*].

- Le benralizumab, le dupilumab, le mépolizumab et le reslizumab sont utilisés dans l'asthme sévère avec un taux élevé d'éosinophiles chez les patients qui ne répondent pas à un traitement d'entretien classique à forte dose [*voir 12.3.2.2.*].

- *Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*

• Des informations détaillées sur la prise en charge de la BPCO peuvent être trouvées dans les recommandations «GOLD» (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, www.goldcopd.org*).

• Pour aucun médicament, il n'est clairement prouvé qu'il empêche la détérioration de la fonction respiratoire à long terme dans la BPCO; l'arrêt du tabagisme est la seule mesure pour laquelle un tel effet a été démontré. Le traitement médicamenteux de la BPCO améliore toutefois la qualité de vie et réduit le risque d'exacerbations. L'effet sur la fonction pulmonaire est limité.

• Traitement symptomatique et traitement d'entretien de la BPCO [*voir Folia de juin 2018*].

- Les β_2 -mimétiques à courte durée d'action (SABA) et les anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA) peuvent être utilisés dans les formes légères de BPCO lorsque les symptômes l'exigent (à la demande).
- Les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA) et les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) sont utilisés comme traitement d'entretien chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations. Le choix entre un LAMA ou un LABA se fait de préférence individuellement. Les LAMA sont peut-être plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.
- Une association LAMA + LABA est proposée lorsque l'effet d'un seul bronchodilatateur s'avère insuffisant. Par rapport à une monothérapie, cette association semble apporter une plus-value sur les symptômes, mais le bénéfice sur les exacerbations est moins clair. La plus-value de l'ajout d'un deuxième bronchodilatateur sur la qualité de vie n'est pas claire.
- Dans la BPCO, les LABA ne doivent pas être systématiquement utilisés en association à un corticostéroïde inhalé (CSI), contrairement à ce qui est établi dans l'asthme.
- Les effets des CSI sur les symptômes et sur la fonction pulmonaire sont beaucoup plus faibles dans la BPCO que dans l'asthme. Les CSI associés à un LABA ou un LAMA gardent une place chez les patients BPCO à haut risque d'exacerbation (minimum deux exacerbations modérées à sévères durant l'année précédente), surtout en cas d'éosinophilie sanguine. Ils sont cependant un deuxième choix en cas de résultat insuffisant de l'association LAMA + LABA, ceci vu la plus grande efficacité de l'association LAMA + LABA sur le risque d'exacerbation et le risque de pneumonie lié aux CSI.
- Les CSI ont un bénéfice plus clair chez les patients atteints de BPCO avec une composante asthmatique (appelée «syndrome de chevauchement asthme-BPCO»). Chez les patients atteints de BPCO, une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du CSI est nécessaire. Si aucune amélioration n'est constatée après plusieurs mois de traitement par les CSI, il est conseillé d'arrêter ce traitement.
- Une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est proposée chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque élevé d'exacerbations, lorsque les exacerbations se poursuivent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI); la plus-value clinique de la trithérapie n'est actuellement pas claire: une légère diminution des exacerbations est observée mais aussi une augmentation du risque de pneumonie.
- Le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.
- Le rôle de l'administration chronique de (néo)macrolides dans la BPCO est très limité. Il y a un gain sur le risque d'exacerbations lors d'un traitement continu par des macrolides (le mieux étayé pour l'azithromycine) chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbations élevé malgré un traitement optimal par des bronchodilatateurs + CSI. Ceci doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne. Il n'y a pas non plus de bénéfice sur la détérioration de la fonction pulmonaire et sur la mortalité. Enfin, il subsiste une incertitude quant à la posologie et la durée de traitement optimales, ainsi qu'au groupe cible ayant le plus grand bénéfice.
- Chez les patients ayant des taux bas de vitamine D (<25nmol/L), la prise de vitamine D semble diminuer le risque d'exacerbations modérées à sévères.
- Traitement des exacerbations de BPCO [voir Folia d'octobre 2010].
 - En cas d'exacerbation, il convient d'instaurer un β_2 -mimétique à courte durée d'action ou un anticholinergique à courte durée d'action, ou d'en augmenter les doses.
 - En cas d'exacerbation sévère, des corticostéroïdes par voie systémique sont indiqués à une dose suffisamment élevée: 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant 5 jours (ce qui est aussi efficace que 7 à 14 jours) [voir Folia d'avril 2014].
 - La décision d'ajouter des antibiotiques dépendra de la sévérité de l'exacerbation et de son caractère infectieux bactérien (dyspnée, fièvre, quantité et couleur des glaires, valeur de CRP, infiltrat à la radiographie...), de la gravité de l'affection chronique et des caractéristiques du patient, telle que la présence de bronchectasies ou d'une colonisation bactérienne [voir aussi 11.5.2.9.].

Grossesse et allaitement

– Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.

– Pour la plupart des médicaments antiasthmatiques, les données n'indiquent pas de risque de tératogénéicité, à l'exception des corticostéroïdes par voie systémique (voir 5.4.). Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration en inhalation est minime. Surtout pour les médicaments mis sur le marché depuis peu de temps, il convient de mettre en balance les avantages et les inconvénients potentiels pour la patiente et le fœtus.

Administration et posologie

– En ce qui concerne les médicaments inhalés dans l'asthme et la BPCO, différentes formes d'administration sont disponibles. Il convient d'être particulièrement attentif aux caractéristiques des dispositifs d'administration, à leur compatibilité avec la chambre d'expansion, à la technique d'inhalation ainsi qu'au nettoyage du matériel réutilisable. Il est souhaitable de vérifier régulièrement la technique d'inhalation, en particulier chez les personnes âgées et les enfants. Une démonstration avec un dispositif placebo, combinée à l'explication de la maladie et des conseils sur la façon de traiter les exacerbations réduit le nombre d'exacerbations liées à la BPCO ou à l'asthme de près de 30% [voir *Folia de janvier 2020*], (films d'instruction via www.bvvp-sbip.be/documents-de-travail/inhalation-videos/?lang=fr).

– *Solution ou suspension pour inhalation en flacon pressurisé*

- Il s'agit d'une solution ou suspension pour inhalation, dans un flacon pressurisé muni d'une valve doseuse. Un aérosol est créé par nébulisation, grâce à la libération d'un gaz propulseur ou à une énergie mécanique (Respimat®).

- Certains systèmes sont équipés d'une valve doseuse déclenchée par la respiration (Autohaler®, K-haler®).

- L'ajout d'une chambre d'expansion à un aérosol doseur a l'avantage de requérir moins de synchronisation entre le moment de libération de la dose et celui de l'inhalation et diminue la déposition oropharyngée. Il est recommandé de nettoyer les chambres d'expansion en plastique ou en métal à l'aide d'un détergent, initialement et ensuite chaque semaine; il est préférable de ne pas rincer les chambres d'expansion en plastique et de les laisser sécher à l'air afin de minimiser la présence d'électricité statique sur leurs parois.

- Chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez certaines personnes âgées, tout médicament devrait être administré avec un aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion. Chez les enfants de moins de 4 ans, on utilise généralement aussi un masque. Certaines chambres d'expansion émettent un signal auditif lorsque l'usage est correct.

– *Poudre à inhaler*

- Il s'agit d'une poudre dans un inhalateur. La poudre à inhaler est parfois répartie dans des capsules ou dans une cartouche adaptée à l'inhalateur. L'aérosol est généré par une dispersion, ce qui nécessite une force d'inhalation suffisamment puissante.

- Cette forme permet de séparer le moment de libération de la dose de celui de l'inhalation.

- Chez les enfants de moins de 5 ans et chez les patients avec une capacité à inhaler fortement diminuée, la poudre à inhaler n'est pas conseillée. Chez les autres patients, la poudre à inhaler est une bonne alternative aux aérosols doseurs combinés à une chambre d'expansion.

– *Solution ou suspension pour nébuliseur*

- La déposition pulmonaire est plus faible avec le nébuliseur qu'avec l'aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion; l'utilisation chronique d'un nébuliseur est seulement indiquée lorsque l'usage correct d'un aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion n'est pas possible.

- Pour obtenir une nébulisation efficace, il est préférable d'utiliser un volume total de 3 à 4 ml, éventuellement en diluant avec une solution saline physiologique et un nébuliseur validé.

- Il est important que les bronchodilatateurs entrent le moins possible en contact avec les yeux, vu le risque de crise de glaucome chez des patients atteints d'un glaucome à angle fermé. Dans ce cas, l'utilisation d'un embout buccal est préférable au masque.
- Les nébuliseurs provoquent un risque de dissémination de pathogènes. Il est important de nettoyer le nébuliseur, vu le risque de contamination par des pathogènes, tels que le *pseudomonas*.

4.1.1. BÊTA₂-MIMÉTIQUES

L'effet des β_2 -mimétiques en cas de bronchospasme repose surtout sur la bronchodilatation par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, mais aussi sur un effet protecteur contre divers stimuli par stimulation des récepteurs β_2 . On distingue les β_2 -mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta₂-agonists* ou SABA: fénotérol, salbutamol) et les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (*long-acting beta₂-agonists* ou LABA: formotérol, indacatérol, olodatérol, salmétérol, vilantérol).

Positionnement

- Asthme
 - Voir 4.1.
 - Dans l'asthme, les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA) doivent toujours être utilisés en association à des corticostéroïdes inhalés (CSI): des données indiquent une surmortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI [voir *Folia de mai 2010*].
 - Pour les patients présentant un asthme léger à risque d'exacerbations, une association CSI + formotérol peut être prise comme traitement à la demande. Cependant, avec une telle association, le contrôle des symptômes est moins bon qu'avec un CSI en continu.
 - Pour les patients avec un asthme modéré à sévère, une association CSI + formotérol peut être prise à la fois comme traitement d'entretien et comme traitement à la demande (stratégie SMART). Cette stratégie semble apporter une légère plus-value sur le risque d'exacerbations.
 - Les données concernant l'efficacité des LABA chez les enfants, surtout de moins de 12 ans, sont plus limitées que chez les adultes. L'administration de LABA chez les enfants de moins de 12 ans doit se faire sur avis spécialisé.
- BPCO: voir 4.1.
- En ce qui concerne l'usage des β_2 -mimétiques comme tocolytiques, voir 6.4.2.
- L'efficacité des différents β_2 -mimétiques est comparable.

Indications (synthèse du RCP)

- β_2 -mimétiques à courte durée d'action: traitement symptomatique de l'asthme et de la BPCO (à la demande), et prévention et traitement de l'asthme d'effort.
- Formotérol, salmétérol et vilantérol: traitement d'entretien de l'asthme (en association avec des CSI) et de la BPCO, suivant un schéma fixe.
- Formotérol (+ CSI, voir rubrique Positionnement): aussi traitement d'appoint dans l'asthme (à la demande).
- Indacatérol et olodatérol: uniquement traitement d'entretien de la BPCO.
- Salbutamol injectable: tocolyse et état de mal asthmatique.

Contre-indications

- Pour les contre-indications du salbutamol utilisé comme tocolytique par voie intraveineuse: voir 6.4.2.

Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique.
- Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements, tachycardie.
- Hypokaliémie à fortes doses en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation.
- Rarement: bronchospasme paradoxal (surtout chez le jeune enfant); hyperlactatémie transitoire (surtout en cas de doses élevées de SABA dans l'asthme aigu).
- Pour les effets indésirables du salbutamol utilisé comme tocolytique, voir 6.4.2.
- LABA: suspicion d'événements cardio-vasculaires en début de traitement.

Grossesse et allaitement

- Voir 4.1.
- L'effet relaxant des β_2 -mimétiques sur la paroi utérine est beaucoup plus faible en cas d'inhalation que lors de l'administration par voie systémique, mais la prudence est néanmoins de mise en ce qui concerne la possibilité d'une atonie utérine.
- En ce qui concerne l'usage des β_2 -mimétiques dans le cadre de la tocolyse, voir 6.4.2.

Interactions

– Diminution de l'effet des β_2 -mimétiques en cas d'association à des β -bloquants (en particulier les non sélectifs), y compris lors de l'utilisation de β -bloquants sous forme de collyre (voir 1.5.).

– Risque accru d'hypokaliémie en cas de prise concomitante de médicaments provoquant une hypokaliémie, p.ex. des diurétiques ou la théophylline.

– L'indacatérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le salmétérol est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– Le vilantérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies potentiellement fatales, insuffisance cardiaque sévère), les β_2 -mimétiques doivent être utilisés avec prudence.

Administration et posologie

– Les β_2 -mimétiques sont le plus souvent administrés par inhalation (voir 4.1.). En raison des effets indésirables fréquents, l'administration orale de β_2 -mimétiques n'est à envisager que lorsque l'inhalation n'est pas possible.

– La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.

4.1.1.1. Bêta₂-mimétiques à courte durée d'action (SABA)

Salbutamol

Posol.

• adulte: asthme (à la demande) et BPCO (à la demande):

- susp. inhal. (flacon press.) et poudre inhal.: jusqu'à 4 x p.j. 100 à 200 μ g

- sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 2,5 à 5 mg (0,5 à 1 ml)

• enfant: asthme (à la demande):

- susp. inhal. (flacon press.; 0-3 ans: +chambre d'expansion +masque, 4-6 ans: +chambre d'expansion) et

poudre inhal. (à partir de 6 ans): jusqu'à 4 x p.j. 100 à 200 μ g

- sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 2,5 à 5 mg (0,5 à 1 ml)

AIROMIR (Teva) Ⓞ

salbutamol (sulfate)

susp. inhal. (flacon press.) Autohaler

[déclenché par la resp.]

200 dos. 100 μ g/1 dos. R/ 15,11 €

(chambre d'expansion pas indispensable pour Autohaler)

NOVOLIZER SALBUTAMOL (Meda Pharma) Ⓞ

salbutamol (sulfate)

poudre inhal. (cart.)

200 dos. 100 μ g/1 dos. R/ 11,90 €

(+ 1 Novolizer)

VENTOLIN (GSK) Ⓞ

salbutamol (sulfate)

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

200 dos. 100 μ g/1 dos. R/b Ⓞ 6,64 €

sol. inhal. nébul. [flac. compte-gouttes]

1 x 10 ml 5 mg/1 ml R/b Ⓞ 6,72 €

VENTOLIN (GSK) Ⓞ

salbutamol (sulfate)

compr.

100 x 2 mg R/b Ⓞ 6,88 €

sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]

3 x 500 μ g/1 ml R/b Ⓞ 6,51 €

sol. perf. à diluer i.v. [amp.]

1 x 5 ml 1 mg/1 ml U.H. [3 €]

4.1.1.2. Bêta₂-mimétiques à longue durée d'action (LABA)

Formotérol

Posol.

• adulte: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé) et de la BPCO: 2 x p.j. 12 μ g

• enfant: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé): 0 à 5 ans non recommandé; 6 à 18 ans: 1 à 2 x p.j. 12 μ g

FORADIL (Novartis Pharma) Ⓞ

formotérol, fumarate

poudre inhal. (gél.) [Aerolizer]

60 x 12 μ g R/b Ⓞ 23,43 €

FORMAGAL (SMB) ④			
formotérol, fumarate			
poudre inhal. (gél.) [inhalateur]			
60 x 12 µg (9 µg lib.)	R/b	○	22,05 €
180 x 12 µg (9 µg lib.)	R/b	○	43,64 €
FORMOAIR (Chiesi) ④			
formotérol, fumarate			
sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]			
100 dos. 12 µg/1 dos. (10,1 µg lib.)	R/b	○	50,63 €
NOVOLIZER FORMOTEROL (Meda Pharma) ④			
formotérol, fumarate			
poudre inhal. (cart.) [Novolizer]			
60 dos. 12 µg/1 dos. (10,2 µg lib.)	R/b	○	27,19 €
OXIS (AstraZeneca) ④			
formotérol, fumarate			
poudre inhal. (unidose) Turbohaler			
60 dos. 6 µg/1 dos. (4,5 µg lib.)	R/	○	25,48 €
60 dos. 12 µg/1 dos. (9 µg lib.)	R/b	○	24,28 €

Indacatérol

Posol. adulte: traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 150 à 300 µg

ONBREZ (Novartis Pharma) ④			
indacatérol (maléate)			
poudre inhal. (gél.) Breezhaler			
30 x 150 µg (120 µg lib.)	R/b	○	39,56 €
90 x 150 µg (120 µg lib.)	R/b	○	85,40 €
30 x 300 µg (240 µg lib.)	R/b	○	39,56 €
90 x 300 µg (240 µg lib.)	R/b	○	85,40 €

Olodatérol

Posol. adulte: traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 5 µg

STRIVERDI (Boehringer Ingelheim) ④ ▼			
olodatérol (chlorhydrate)			
sol. inhal. (cart.) Respimat			
60 dos. 2,5 µg/1 dos. (+ 1 Respimat)	R/	○	40,73 €

Salmétérol

Posol.

- adulte: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé) et de la BPCO: 2 x p.j. 50 µg
- enfant: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé): 0 à 5 ans non recommandé; 6 à 18 ans: 2 x p.j. 25 à 50 µg

SEREVENT (GSK) ④			
salmétérol (xinafoate)			
poudre inhal. Diskus			
60 dos. 50 µg/1 dos.	R/b	○	27,81 €
susp. inhal. (flacon press.) Evohaler			
120 dos. 25 µg/1 dos.	R/b	○	27,81 €

4.1.2. ANTICHOLINERGIQUES

L'effet des anticholinergiques en cas de bronchospasme repose surtout sur la bronchodilatation par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, mais aussi sur un effet protecteur contre divers stimuli par inhibition des récepteurs muscariniques. Ces médicaments ont également des effets anti-sécrétoires plus discrets.

On distingue les anticholinergiques à courte durée d'action (*short-acting muscarinic antagonists* ou SAMA: ipratropium) et les anticholinergiques à longue durée d'action (*long-acting muscarinic antagonists* ou LAMA: aclidinium, glycopyrronium, tiotropium et umécliclidinium).

Positionnement

– Les effets indésirables observés lors d'un traitement anticholinergique systémique (*voir Intro.6.2.3.*) sont en grande partie évités lors d'un traitement par inhalation.

– Asthme:

- *Voir 4.1.*
- L'anticholinergique à courte durée d'action ipratropium peut être une alternative en cas de contre-indication à un β₂-mimétique.
- Le tiotropium en aérosol doseur est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients adultes (exceptionnellement à partir de 6 ans) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par β₂-mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI). L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair. L'aclidinium, le glycopyrronium et l'umécliclidinium n'ont pas le traitement de l'asthme comme indication dans le RCP.

– BPCO:

- *Voir 4.1.*
- Les anticholinergiques inhalés sont surtout utilisés dans la BPCO. Ils peuvent être administrés en monothérapie ou exercer un effet complémentaire lorsqu'ils sont associés à des β₂-mimétiques. Les LAMA sont peut-être plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.
- Glycopyrronium: *voir Folia de janvier 2019.*

Indications (synthèse du RCP)

– Anticholinergiques à courte durée d'action: traitement symptomatique de l'asthme et de la BPCO (à la demande).

– Anticholinergiques à longue durée d'action: traitement d'entretien de la BPCO.

– Tiotropium en solution à inhaler: aussi comme traitement d'entretien dans l'asthme sévère (en association à un CSI + LABA).

Effets indésirables

– Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique. Les effets indésirables anticholinergiques sont: sécheresse de la bouche, palpitations cardiaques, constipation, difficultés à la miction, rétention urinaire (voir *Intro.6.2.3.*).

– La possibilité d'effets indésirables cardiaques graves dus au tiotropium reste controversée mais les données récentes sont rassurantes (voir *Folia de juillet 2020*); néanmoins il persiste une suspicion d'événements cardiovasculaires en début de traitement.

– Rarement: bronchospasme paradoxal.

Grossesse et allaitement

– Voir 4.1.

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

– L'uméclidinium est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Éviter le contact avec les yeux: risque d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, douleur ou sensation désagréable au niveau des yeux, troubles visuels et œdème de la cornée.

– Chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies cardiaques pouvant être fatales, insuffisance cardiaque sévère), les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique «Effets indésirables»).

Administration et posologie

– Voir 4.1. en ce qui concerne les formes destinées à l'inhalation.

4.1.2.1. Anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA)

Ipratropium

<i>Posol.</i>	
• adulte: asthme (à la demande) et BPCO (à la demande):	
- sol. inhal. (flacon press.): 3 à 4 x p.j. 40 µg	
- sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 0,25 à 0,50 mg	
• enfant: asthme (à la demande):	
- sol. inhal. (flacon press.): 0-3 ans: +chambre d'expansion +masque, 4-6 ans: +chambre d'expansion): 3 à 4 x p.j. 40 µg	
- sol. inhal. nébul.: 0 à 5 ans 2 x p.j. 0,25 à 0,50 mg; 5 à 18 ans 2 x p.j. 0,50 mg	

ATROVENT (Boehringer Ingelheim)

ipratropium, bromure		
sol. inhal. (flacon press.) HFA	R/b	⊖
200 dos. 20 µg/1 dos.		9,94 €
sol. inhal. nébul. (unidose)		
20 x 0,25 mg/2 ml	R/b	⊖
60 x 0,25 mg/2 ml	R/b	⊖
20 x 0,5 mg/2 ml	R/b	⊖
		9,66 €
		16,32 €
		12,02 €

4.1.2.2. Anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA)

Acéclidinium

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 2 x p.j. 322 µg

BRETARIS (AstraZeneca) ▼

acéclidinium (bromure)		
poudre inhal. (unidose) Genuair		
1 x 60 dos. 322 µg/1 dos.	R/b	○
		37,73 €
(+ 1 Genuair)		
3 x 60 dos. 322 µg/1 dos.	R/b	○
		90,38 €
(+ 3 Genuair)		

Glycopyrronium

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 50 µg

SEEBRI (Novartis Pharma)

glycopyrronium (bromure)		
poudre inhal. (gél.) Breezhaler		
30 x 50 µg (44 µg lib.)	R/b	○
		41,76 €
(+ 1 Breezhaler)		
90 x 50 µg (44 µg lib.)	R/b	○
		100,36 €
(+ 3 Breezhaler)		

Tiotropium

Posol.
traitement d'entretien de la BPCO:
– poudre à inhaler: 1 x p.j. 18 µg
– sol. inhal.: 1 x p.j. 5 µg
traitement d'entretien de l'asthme:
– sol. inhal.: à partir de 6 ans: 1 x p.j. 5 µg

SPIRIVA (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromure) sol. inhal. (cart.) Respimat 1 x 60 dos. 2,5 µg/1 dos.	R/b ○	34,38 €
(+ 1 Respimat) 3 x 60 dos. 2,5 µg/1 dos.	R/b ○	82,07 €
(+ 1 Respimat) poudre inhal. (gél.) [Handihaler] 30 x 18 µg (10 µg lib.)	R/b ○	34,46 €

SRIVASSO (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromure) poudre inhal. (gél.) [Handihaler] 30 x 18 µg (10 µg lib.)	R/	39,50 €
--	----	---------

Uméclidinium

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
1 x p.j. 55 µg

INCRUSE (GSK) ▼

uméclidinium (bromure) poudre inhal. (unidoses) [Ellipta] 1 x 30 dos. 55 µg/1 dos.	R/b ○	41,76 €
3 x 30 dos. 55 µg/1 dos.	R/b ○	100,36 €

4.1.3. BÊTA₂-MIMÉTIQUE + ANTI-CHOLINÉRIQUE

Positionnement

– Voir 4.1.
– L'association d'un β₂-mimétique (voir 4.1.1.) et d'un anticholinergique (voir 4.1.2.) n'est indiquée dans le traitement du bronchospasme que lorsqu'un des deux composants n'est pas suffisamment efficace.

Indications (synthèse du RCP)

– Associations à courte durée d'action: à la demande en cas d'asthme et de BPCO.
– Associations à longue durée d'action: traitement d'entretien de la BPCO suivant un schéma fixe.

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, précautions particulières, administration et posologie

– Ceux des différents constituants: voir 4.1.1. (β₂-mimétiques) et 4.1.2. (anticholinergiques).

Associations à courte durée d'action (SABA + SAMA)

COMBIVENT (Boehringer Ingelheim) ④

ipratropium, bromure 0,5 mg/2,5 ml salbutamol (sulfate) 2,5 mg/2,5 ml sol. inhal. nébul. (unidoses)	R/b ○	11,40 €
20 x 2,5 ml	R/b ○	21,01 €
60 x 2,5 ml		

Posol. asthme (à la demande) et BPCO (à la demande), chez l'adulte: jusqu'à 4 x p.j. 1 ampoule

DUOVENT (Boehringer Ingelheim) ④

ipratropium, bromure 20 µg/1 dos. fénotérol, bromhydrate 50 µg/1 dos. sol. inhal. (flacon press.) HFA [inhalateur] 200 dos.	R/b ⊖	11,08 €
--	-------	---------

Posol.
– asthme (à la demande) chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans: 3 à 4 x p.j. 1 à 2 doses
– BPCO (à la demande): 3 à 4 x p.j. 1 à 2 doses

ipratropium, bromure 0,5 mg/4 ml fénotérol, bromhydrate 1,25 mg/4 ml sol. inhal. nébul. (unidoses) 20 x 4 ml	R/b ⊖	12,91 €
---	-------	---------

Posol.
– asthme (à la demande) chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: jusqu'à 4 x p.j. 1 ampoule
– BPCO (à la demande): jusqu'à 4 x p.j. 1 ampoule

NEBU-IPRASAL (Teva) ④

ipratropium, bromure 0,5 mg/2,5 ml salbutamol (sulfate) 2,5 mg/2,5 ml sol. inhal. nébul. (unidoses)	R/b ⊖	9,02 €
20 x 2,5 ml	R/b ⊖	16,46 €
60 x 2,5 ml		

Posol. asthme (à la demande) et BPCO (à la demande), chez l'adulte: jusqu'à 4 x p.j. 1 ampoule

Associations à longue durée d'action (LABA + LAMA)

ANORO (GSK) ④ ▼

uméclidinium (bromure) 55 µg/1 dos. vilantérol (trifénate) 22 µg/1 dos. poudre inhal. (unidoses) [Ellipta] 1 x 30 dos.	R/b ○	48,54 €
3 x 30 dos.	R/b ○	127,48 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
1 x p.j. 1 dose

DUAKLIR (AstraZeneca) ④ ▼

acéclidinium (bromure) 343 µg/1 dos. (340 µg lib.) formotérol, fumarate 12 µg/1 dos. (11,8 µg lib.) poudre inhal. (unidoses) Genuair 1 x 60 dos.	R/b ○	48,54 €
(+ 1 Genuair) 3 x 60 dos.	R/b ○	127,48 €
(+ 3 Genuair)		

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
2 x p.j. 1 dose

SPIOLTO (Boehringer Ingelheim) ④

tiotropium (bromure) 2,5 µg/1 dos. olodatérol (chlorhydrate) 2,5 µg/1 dos. sol. inhal. (cart.) Respimat 1 x 60 dos.	R/b ○	48,54 €
3 x 60 dos.	R/b ○	127,48 €
(+ 1 Respimat)		

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
1 x p.j. 2 doses

ULTIBRO (Novartis Pharma) ④

indacatérol (maléate) 85 µg glycopyrronium (bromure) 43 µg poudre inhal. (gél.) Breezhaler 30	R/b ○	48,54 €
(+ 1 Breezhaler) 90	R/b ○	127,48 €
(+ 3 Breezhaler)		

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
1 x p.j. 1 dose

YANIMO (Boehringer Ingelheim) 

tiotropium (bromure) 2,5 µg/1 dos.
 olodatérol (chlorhydrate) 2,5 µg/1 dos.
 sol. inhal. (cart.) Respiimat
 1 x 60 dos. R/ 55,90 €
 (+ 1 Respiimat)

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
 1 x p.j. 2 doses

4.1.4. CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS (CSI)

Les corticostéroïdes inhalés agissent surtout par leur effet anti-inflammatoire, et sont particulièrement efficaces sur l'inflammation de type éosinophilique des voies respiratoires observée dans l'asthme.

Positionnement

- Asthme:
 - Voir 4.1.
 - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) constituent la base du traitement d'entretien.
 - L'administration systémique de corticostéroïdes peut s'avérer nécessaire en cas de crise d'asthme sévère ou d'asthme sévère.
- BPCO:
 - Voir 4.1.
 - L'efficacité des CSI n'est démontrée que chez les patients atteints de BPCO avec des exacerbations fréquentes. Selon les recommandations GOLD ils jouent surtout un rôle chez les patients atteints de BPCO avec une composante asthmatique et en cas d'éosinophilie sanguine $\geq 100/\mu\text{l}$.
 - L'administration de corticostéroïdes par voie systémique peut s'avérer nécessaire en cas d'exacerbations sévères de BPCO.
- Certains dispositifs libèrent des particules ultrafines, ce qui permet une meilleure déposition pulmonaire; un bénéfice clinique additionnel de ces formes n'est pas prouvé.
- La nébulisation de corticostéroïdes a une place établie dans la laryngite sous-glottique aiguë sévère (faux croup); dans les formes plus légères une administration orale de corticostéroïdes est proposée mais ceci reste controversé.

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien.
- BPCO: traitement d'entretien de certaines formes sévères de BPCO.

Effets indésirables

- Effets indésirables systémiques (voir 5.4.), surtout lors d'un usage prolongé de doses élevées; une insuffisance cortico-surrénalienne a été constatée chez les enfants à partir de doses

journalières de 800 µg de budésonide ou équivalent; d'autres effets indésirables systémiques tels qu'un retard de croissance ont été observés à doses plus faibles, et un effet négatif limité sur la taille finale ne peut être exclu [voir Folia d'avril 2013].

- Enrouement et candidose orale, pharyngée et œsophagienne souvent asymptomatique; le risque de candidose peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.

- Risque accru de pneumonie en cas d'utilisation dans la BPCO [voir Folia de septembre 2016].

Grossesse et allaitement

- Voir 4.1.

Interactions

- Le budésonide et la fluticasone sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) avec un risque d'effets systémiques (entre autres syndrome de Cushing) lors de l'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entre autres l'association de fluticasone et du ritonavir) [voir Folia de décembre 2013]. Le budésonide est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.

- La posologie doit être adaptée individuellement en fonction de la gravité de l'affection et du schéma thérapeutique global; la dose varie également selon la forme d'administration (aérosol doseur avec ou sans chambre d'expansion, poudre à inhaler, solution ou suspension pour nébuliseur, voir 4.1.).

- La posologie de départ est généralement faible; celle-ci peut être éventuellement augmentée en tenant compte du fait que le rapport bénéfice/risque est surtout favorable aux doses faibles.
- Lorsque la situation est stabilisée, il faut essayer de diminuer la dose.

4.1.4.1. Aérosol ou poudre

Béclométasone

Posol. traitement d'entretien de l'asthme:
 • adulte: 2 x p.j. 50 à 400 µg (max. 800 µg p.j.) (faible dose: 100 à 200 µg p.j.; dose moyenne: > 200 à 400 µg p.j.; dose élevée: > 400 µg p.j.)
 • enfant: 5 à 18 ans: 2 x p.j. 50 à 100 µg

BECLOPHAR (Sandoz) (d)
 béclométasone, dipropionate
 poudre inhal. (gél.) [Aerolizer]
 120 x 400 µg R/b ⊕ 19,20 €

QVAR (Teva) (d)
 béclométasone, dipropionate
 sol. inhal. (flacon press.) Autohaler
 [déclenché par la resp.]
 200 dos. 50 µg/1 dos. R/b ⊕ 13,27 €
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/b ⊕ 18,92 €
 (chambre d'expansion pas indispensable)

QVAR (PI-Pharma) (d)
 béclométasone, dipropionate
 sol. inhal. (flacon press.) Autohaler
 [déclenché par la resp.]
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/b ⊕ 18,92 €
 (chambre d'expansion pas indispensable; importation parallèle)

Budésonide

Posol.
 - traitement d'entretien de l'asthme:
 • adulte: 1 à 2 x p.j. 200 à 800 µg (max. 1.600 µg p.j.) (faible dose: 200 à 400 µg p.j.; dose moyenne: > 400 à 800 µg p.j.; dose élevée: > 800 µg p.j.)
 • enfant > 7 ans: 2 x p.j. 200 µg
 - traitement d'entretien de la BPCO sévère à très sévère (uniquement Turbohaler): 2 x p.j. 400 µg

BUDESONIDE (Orion) (d)
 budésonide
 poudre inhal. (unidose) Easyhaler
 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b ⊕ 19,89 €

MIFLONIDE (Novartis Pharma) (d)
 budésonide
 poudre inhal. (gél.) [Breezhaler]
 120 x 200 µg R/b ⊕ 12,05 €

NOVOLIZER BUDESONIDE (Meda Pharma) (d)
 budésonide
 poudre inhal. (cart.) [Novolizer]
 1 x 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b ⊕ 19,57 €
 2 x 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b ⊕ 32,41 €
 (+ 1 Novolizer)

PULMICORT (AstraZeneca) (d)
 budésonide
 poudre inhal. (unidose) Turbohaler
 100 dos. 200 µg/1 dos. R/b ⊕ 11,96 €

Fluticasone

Posol.
 - traitement d'entretien de l'asthme:
 • adulte: 2 x p.j. 100 à 500 µg (max. 2.000 µg p.j.) (faible dose: 100 à 250 µg p.j.; dose moyenne: > 250 à 500 µg p.j.; dose élevée: > 500 µg p.j.)
 • enfant: 1 à 6 ans: 2 x p.j. 100 µg; > 7 ans: 2 x p.j. 200 µg
 - traitement d'entretien de la BPCO sévère à très sévère: 2 x p.j. 500 µg

FLIXOTIDE (GSK) (d)
 fluticasone, propionate
 poudre inhal. (unidose) Diskus
 60 dos. 100 µg/1 dos. R/b ⊕ 10,90 €
 60 dos. 250 µg/1 dos. R/b ⊕ 18,57 €
 60 dos. 500 µg/1 dos. R/b ⊕ 28,80 €
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. 50 µg/1 dos. R/b ⊕ 10,90 €
 120 dos. 250 µg/1 dos. R/b ⊕ 28,80 €

4.1.4.2. Nébulisation

Budésonide

Posol. traitement d'entretien de l'asthme adulte et enfant: 250 µg à 2 mg p.j.

BUDESONIDE EG (EG) (d)
 budésonide
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
 20 x 0,5 mg/2 ml R/b ⊕ 21,22 €
 60 x 0,5 mg/2 ml R/b ⊕ 44,69 €
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
 20 x 1 mg/2 ml R/b ⊕ 31,88 €
 60 x 1 mg/2 ml R/b ⊕ 72,62 €

BUDESONIDE TEVA (Teva) (d)
 budésonide
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
 20 x 0,5 mg/2 ml R/b ⊕ 19,63 €
 60 x 0,5 mg/2 ml R/b ⊕ 44,69 €
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
 20 x 1 mg/2 ml R/b ⊕ 29,54 €
 60 x 1 mg/2 ml R/b ⊕ 72,62 €

BUDESONID SANDOZ (Sandoz) (d)
 budésonide
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
 20 x 0,5 mg/2 ml R/b ⊕ 19,63 €
 60 x 0,5 mg/2 ml R/b ⊕ 41,24 €
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
 20 x 1 mg/2 ml R/b ⊕ 29,54 €
 60 x 1 mg/2 ml R/b ⊕ 66,46 €

PULMICORT (AstraZeneca) (d)
 budésonide
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
 20 x 0,5 mg/2 ml R/b ⊕ 21,22 €
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
 20 x 1 mg/2 ml R/b ⊕ 31,88 €

PULMICORT (PI-Pharma) (d)
 budésonide
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
 20 x 0,5 mg/2 ml R/b ⊕ 21,22 €
 susp. inhal. nébul. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
 20 x 1 mg/2 ml R/b ⊕ 31,88 €
 (importation parallèle)

Fluticasone

Posol. traitement d'entretien de l'asthme:
 • adulte 2 x p.j. 500 µg à 1 mg
 • enfant: 2 x p.j. 250 à 500 µg

FLIXOTIDE (GSK) Ⓞ

fluticasone, propionate
 susp. inhal. nébul. (unidose) Nebules
 10 x 2 mg/2 ml R/b O 17,85 €

4.1.5. BÊTA₂-MIMÉTIQUE À LONGUE DURÉE D'ACTION + CORTICOSTÉROÏDE INHALÉ (LABA + CSI)

Positionnement

- Asthme:
 - *Voir 4.1.*
 - Des associations d'un β₂-mimétique à longue durée d'action (LABA) et d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peuvent être utilisées dans le traitement d'entretien de l'asthme persistant. Lorsque l'asthme est bien contrôlé, il faut envisager d'arrêter les LABA, et de poursuivre le traitement uniquement avec des CSI, de diminuer les doses du traitement combiné, ou (uniquement pour le formotérol) de passer à une stratégie «à la demande».
- BPCO:
 - *Voir 4.1.*

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien en cas de contrôle insuffisant par un CSI seul. Les associations avec le formotérol peuvent aussi être utilisées à la demande.
- BPCO avec des exacerbations fréquentes, surtout si éosinophilie ≥ 100/µl. Toutes les spécialités n'ont pas la BPCO comme indication dans le RCP.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 4.1.1. et 4.1.4.*

Administration et posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.
- Chez l'enfant, les doses de LABA + CSI nécessaires afin d'obtenir un

contrôle suffisant de l'asthme doivent être aussi faibles que possible.

AIRBUFO (Sandoz) Ⓞ

budésonide 160 µg/1 dos.
 formotérol, fumarate 4,5 µg/1 dos.
 poudre inhal. (unidose) Forspiro
 2 x 60 dos. R/b ⊕ 29,44 €
 6 x 60 dos. R/b ⊕ 78,41 €

Posol.

- asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans (160/4,5 et 320/9): 2 x p.j. 1 à 2 doses (max. 640/18 p.j.)
- asthme, à la demande (160/4,5): 1 dose (max. 6)
- BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte (160/4,5 et 320/9): 2 x p.j. 1 à 2 doses

AIRFLUSAL (Sandoz) Ⓞ

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.)
 fluticasone, propionate 125 µg/1 dos. (110 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) Sprayhaler
 120 dos. R/b ⊕ 24,87 €
 salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.)
 fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (220 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) Sprayhaler
 120 dos. R/b ⊕ 31,37 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 2 x p.j. 2 doses

BUFOMIX (Orion) Ⓞ

budésonide 160 µg/1 dos.
 formotérol, fumarate 4,5 µg/1 dos.
 poudre inhal. (unidose) Easyhaler
 1 x 120 dos. R/b ⊕ 29,44 €
 3 x 120 dos. R/b ⊕ 78,41 €

budésonide 320 µg/1 dos.
 formotérol, fumarate 9 µg/1 dos.
 poudre inhal. (unidose) Easyhaler
 1 x 60 dos. R/b ⊕ 29,44 €
 3 x 60 dos. R/b ⊕ 78,41 €

Posol.

- asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans (160/4,5 et 320/9): 2 x p.j. 1 à 2 doses (max. 640/18 p.j.)
- asthme, à la demande (160/4,5): 1 dose (max. 6)
- BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte (160/4,5 et 320/9): 2 x p.j. 1 à 2 doses

FLUTIFORM (Mundipharma) Ⓞ

fluticasone, propionate 50 µg/1 dos. (46 µg lib.)
 formotérol, fumarate 5 µg/1 dos. (4,5 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊕ 33,55 €
 susp. inhal. (flacon press.) K-haler [déclenché par la resp.]
 120 dos. R/b ⊕ 33,55 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans: 2 x p.j. 2 doses

fluticasone, propionate 125 µg/1 dos. (115 µg lib.)
 formotérol, fumarate 5 µg/1 dos. (4,5 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊕ 42,01 €
 susp. inhal. (flacon press.) K-haler [déclenché par la resp.]
 120 dos. R/b ⊕ 42,01 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 2 x p.j. 2 doses

fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (230 µg lib.)
 formotérol, fumarate 10 µg/1 dos. (9 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 58,25 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte: 2 x p.j. 2 doses
 (chambre d'expansion pas indispensable pour K-haler)

FLUTISACOMBO (EG) Ⓞ

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.)
 fluticasone, propionate 50 µg/1 dos. (44 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 20,24 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte: 2 x p.j. 2 doses; chez l'enfant à partir de 4 ans: 1 à 2 x p.j. 2 doses

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.)
 fluticasone, propionate 125 µg/1 dos. (110 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 24,87 €

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.)
 fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (220 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 31,37 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 2 x p.j. 2 doses

FLUTISAMIX (Orion) Ⓞ

salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. (48 µg lib.)
 fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (238 µg lib.)
 poudre inhal. (unidose) Easyhaler
 1 x 60 dos. R/b ⊖ 26,71 €
 2 x 60 dos. R/b ⊖ 43,15 €

salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. (48 µg lib.)
 fluticasone, propionate 500 µg/1 dos. (476 µg lib.)
 poudre inhal. (unidose) Easyhaler
 1 x 60 dos. R/b ⊖ 33,82 €
 2 x 60 dos. R/b ⊖ 56,08 €

Posol.
 - asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 2 x p.j. 1 dose
 - BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte: 2 x p.j. 1 dose

INUVAIR (Chiesi) Ⓞ

béclométasone, dipropionate 100 µg/1 dos.
 formotérol, fumarate 6 µg/1 dos.
 poudre inhal. Nexthaler
 1 x 120 dos. R/b ⊖ 46,58 €
 3 x 120 dos. R/b ⊖ 108,50 €
 sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 46,58 €

béclométasone, dipropionate 200 µg/1 dos.
 formotérol, fumarate 6 µg/1 dos.
 poudre inhal. Nexthaler
 120 dos. R/b ⊖ 46,58 €
 sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 46,58 €

Posol.
 - asthme, traitement d'entretien chez l'adulte: 2 x p.j. 1 à 2 doses
 - asthme, à la demande: 1 dose (max. 8)
 - BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte (100/6): 2 x p.j. 1 à 2 doses

RELVAR (GSK) Ⓞ

fluticasone, furoate 92 µg/1 dos.
 vilantérol (trifénate) 22 µg/1 dos.
 poudre inhal. (unidose) Ellipta
 1 x 30 dos. R/b ⊖ 49,70 €
 3 x 30 dos. R/b ⊖ 108,50 €

fluticasone, furoate 184 µg/1 dos.
 vilantérol (trifénate) 22 µg/1 dos.
 poudre inhal. (unidose) Ellipta
 1 x 30 dos. R/b ⊖ 49,70 €

Posol.
 - asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 1 x p.j. 1 dose
 - BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte (92/22): 1 x p.j. 1 dose

RELVAR (Abacus) Ⓞ

fluticasone, furoate 92 µg/1 dos.
 vilantérol (trifénate) 22 µg/1 dos.
 poudre inhal. (unidose) Ellipta
 1 x 30 dos. R/ 49,49 €
 3 x 30 dos. R/ 108,14 €
 (distribution parallèle)

Posol.
 - asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 1 x p.j. 1 dose
 - BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte (92/22): 1 x p.j. 1 dose

SERETIDE (GSK) Ⓞ

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.)
 fluticasone, propionate 50 µg/1 dos. (44 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 20,24 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte: 2 x p.j. 2 doses; chez l'enfant à partir de 4 ans: 1 à 2 x p.j. 2 doses

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.)
 fluticasone, propionate 125 µg/1 dos. (110 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 24,87 €
 salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.)
 fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (220 µg lib.)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 120 dos. R/b ⊖ 31,37 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 2 x p.j. 2 doses

salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. (47 µg lib.)
fluticasone, propionate 100 µg/1 dos. (92 µg lib.)
poudre inhal. (unidose) Diskus
60 dos. R/b ⊖ 25,79 €

Posol.

- asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans: 2 x p.j. 1 dose
- BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte: 2 x p.j. 1 dose

salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. (47 µg lib.)
fluticasone, propionate 250 µg/1 dos.
(231 µg lib.)

poudre inhal. (unidose) Diskus
60 dos. R/b ⊖ 24,87 €

salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. (47 µg lib.)
fluticasone, propionate 500 µg/1 dos.
(460 µg lib.)

poudre inhal. (unidose) Diskus
60 dos. R/b ⊖ 31,35 €

Posol.

- asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 2 x p.j. 1 dose
- BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte: 2 x p.j. 1 dose

SYMBICORT (AstraZeneca) ⊕

budésonide 160 µg/1 dos.
formotérol, fumarate 4,5 µg/1 dos.
poudre inhal. (unidose) Turbobhaler

1 x 120 dos. R/b ⊖ 32,56 €

3 x 120 dos. R/b ⊖ 73,49 €

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
120 dos. R/b ⊖ 34,48 €

budésonide 320 µg/1 dos.
formotérol, fumarate 9 µg/1 dos.
poudre inhal. (unidose) Forte Turbobhaler

1 x 60 dos. R/b ⊖ 32,56 €

3 x 60 dos. R/b ⊖ 73,49 €

Posol.

- asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans (160/4,5 et 320/9): 2 x p.j. 1 à 2 doses (max. 640/18 p.j.)
- asthme, à la demande (160/4,5): 1 dose (max. 6)
- BPCO, traitement d'entretien des formes sévères à très sévères chez l'adulte (160/4,5 et 320/9): 2 x p.j. 1 à 2 doses

ZEPHIRUS (SMB) ⊕

budésonide 120 µg
salmétérol (xinafoate) 20 µg
poudre inhal. (gél.) [inhalateur]
60 R/b ⊖ 28,07 €
180 R/b ⊖ 58,09 €

budésonide 240 µg
salmétérol (xinafoate) 20 µg
poudre inhal. (gél.) [inhalateur]
60 R/b ⊖ 30,53 €
180 R/b ⊖ 63,98 €

Posol. asthme, traitement d'entretien chez l'adulte: 1 gé. 2 x p.j.

4.1.6. BÊTA₂-MIMÉTIQUE À LONGUE DURÉE D'ACTION + ANTICHOLINÉRIQUE À LONGUE DURÉE D'ACTION + CORTICOSTÉROÏDE INHALÉ (LABA + LAMA + CSI)

Positionnement

- BPCO:

- Voir 4.1.
- Une trithérapie β₂-mimétique à longue durée d'action (LABA) + anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) + corticostéroïde inhalé (CSI) est proposée chez les patients présentant des symptômes sévères et lorsque au moins deux exacerbations moyennes ou sévères se produisent malgré un traitement par bithérapie (LABA + LABA ou LABA + CSI), surtout en cas d'éosinophilie sanguine ≥ 100/µl; la plus-value clinique de la trithérapie n'est actuellement pas claire.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes chez qui le traitement par une association CSI et LABA ou LAMA et LABA n'est pas suffisamment efficace.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

TRELEGY (GSK) ⊕ ▼

fluticasone, furoate 92 µg/1 dos.
umécliclinium (bromure) 55 µg/1 dos.
vilantérol (trifénate) 22 µg/1 dos.
poudre inhal. (unidose) Ellipta
1 x 30 dos. R/b ⊖ 62,02 €
3 x 30 dos. R/b ⊖ 162,21 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère: 1 x p.j. 1 dose

TRIMBOW (Chiesi) ⊕

béclométasone, dipropionate 87 µg/1 dos.
formotérol, fumarate 5 µg/1 dos.
glycopyrronium (bromure) 9 µg/1 dos.
sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
1 x 120 dos. R/b ⊖ 62,66 €
3 x 120 dos. R/b ⊖ 163,85 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère: 2 x p.j. 2 doses

4.1.7. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DES LEUCOTRIÈNES

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes exercent à la fois une action anti-inflammatoire et bronchodilatatrice.

Positionnement

- Voir 4.1.
- Asthme: traitement d'entretien, comme alternative aux corticostéroïdes inhalés dans les formes légères, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI, et comme traitement complémentaire dans les formes plus sévères. Chez les patients qui le prennent, le montélukast peut avoir un effet favorable sur les symptômes de la rhinite allergique saisonnière (voir 12.4.1.).
- La BPCO n'est pas une indication.

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien.

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques avec rarement hyperbilirubinémie et hépatite.
- Rare: troubles neuropsychiatriques [voir *Folia de décembre 2019*]; syndrome de Churg-Strauss (vascularite systémique), surtout observés lors de la diminution de la dose des corticostéroïdes administrés par voie systémique.

Interactions

- Le montélukast est un substrat du CYP2C8 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- Voir 4.1.

Montélukast

Posol. traitement d'entretien de l'asthme:

- adulte et adolescent > 15 ans: 10 mg p.j. en 1 prise
- enfant: 6 m-5 ans: 4 mg p.j. et 6-14 ans: 5 mg p.j.

MONTELUKAST APOTEX (Apotex)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,06 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	50,63 €
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b	⊖	17,06 €
98 x 4 mg	R/b	⊖	48,03 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	17,06 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	50,63 €

MONTELUKAST EG (EG)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	50,69 €
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b	⊖	17,08 €
98 x 4 mg	R/b	⊖	48,66 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	17,08 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	50,69 €

MONTELUKAST EG (Impexco)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	50,69 €
(importation parallèle)			

MONTELUKAST KRKA (KRKA)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,06 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	29,74 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	50,63 €
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b	⊖	17,06 €
56 x 4 mg	R/b	⊖	29,35 €
98 x 4 mg	R/b	⊖	48,03 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	17,06 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	29,58 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	50,63 €

MONTELUKAST SANDOZ (Sandoz)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,83 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	30,28 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	50,67 €
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b	⊖	17,66 €
56 x 4 mg	R/b	⊖	30,28 €
98 x 4 mg	R/b	⊖	49,99 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	17,66 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	30,28 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	50,67 €

MONTELUKAST SANDOZ (Impexco)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
98 x 10 mg	R/b	⊖	50,67 €
(importation parallèle)			

MONTELUKAST TEVA (Teva)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,83 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	32,31 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	51,05 €
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b	⊖	17,83 €
56 x 4 mg	R/b	⊖	31,87 €
98 x 4 mg	R/b	⊖	48,05 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	17,83 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	32,31 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	51,05 €
gran. (sachet)			
28 x 4 mg	R/b	⊖	17,83 €
98 x 4 mg	R/b	⊖	48,05 €

SINGULAIR (MSD)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,67 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	52,55 €
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b	⊖	17,67 €
98 x 4 mg	R/b	⊖	49,99 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	17,67 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	52,55 €
gran. (sachet)			
28 x 4 mg	R/		18,77 €

SINGULAIR (Pf-Pharma)

montelukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,67 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	52,55 €
compr. à croquer			
98 x 4 mg	R/b	⊖	49,99 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	51,81 €
(importation parallèle)			

4.1.8. THÉOPHYLLINE

La théophylline agit surtout par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires et possède un effet anti-inflammatoire.

Positionnement

- Voir 4.1.
- Asthme: la théophylline est encore utilisée exceptionnellement comme traitement d'entretien de l'asthme sévère, surtout lorsque les corticostéroïdes inhalés en association à des β_2 -mimétiques inhalés à longue durée d'action ou à des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne suffisent pas.
- BPCO: le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.
- La théophylline n'est certainement pas un traitement de choix chez l'enfant ou la personne âgée.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de fond de l'asthme et de la BPCO (mais voir rubrique Positionnement).

Effets indésirables

- La théophylline est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.
- Troubles gastro-intestinaux, effets centraux (insomnie, anxiété, irritabilité, agitation), palpitations.
- Surtout en cas de surdosage (théophyllinémie > 20 $\mu\text{g/ml}$), aussi effets métaboliques comme hypokaliémie, troubles du rythme cardiaque, convulsions. Un surdosage peut avoir une issue fatale.

Grossesse et allaitement

- Voir 4.1.
- Inhibition des contractions utérines et prolongement du travail.
- Toxicité chez le nouveau-né (tachycardie, nervosité, vomissements) lors de l'utilisation en fin de grossesse ou pendant le travail.

Interactions

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments qui peuvent provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8.).

– Hautes doses de théophylline: augmentation du risque d'hypokaliémie en association aux β_2 -mimétiques (surtout en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation).

- Diminution de l'effet de l'adénosine.
- L'érythromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la théophylline.
- La théophylline est un substrat du CYP1A2, avec entre autres une diminution de son effet par la fumée de cigarettes et un effet renforcé en cas d'association avec la ciprofloxacine et la norfloxacine (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'arrêt brutal du tabagisme peut ainsi entraîner une augmentation importante de la théophyllinémie.

Précautions particulières

– La théophylline présente une marge thérapeutique-toxique étroite, et des variations importantes de sa vitesse de métabolisation.

- La prudence s'impose chez les enfants, chez les personnes âgées, chez les patients présentant des arythmies ou d'autres maladies cardiaques, chez les patients atteints d'hypertension, d'épilepsie, d'hyperthyroïdie ou d'un ulcère peptique, et chez les patients présentant un risque d'hypokaliémie.
- En cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, les doses doivent être réduites.

- Chez les enfants, il existe des règles particulières pour déterminer la posologie en fonction du poids et de l'âge.
- Une concentration plasmatique de théophylline entre 10 et 20 $\mu\text{g/ml}$ est traditionnellement considérée comme optimale, mais une concentration plasmatique entre 5 et 15 $\mu\text{g/ml}$ pourrait être aussi efficace avec moins d'effets indésirables.

Posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction de l'effet thérapeutique, des taux plasmatiques et des effets indésirables éventuels (voir la rubrique «Précautions particulières»).

Posol. traitement d'entretien de l'asthme: débuter par 300 à 600 mg p.j.; augmenter la dose de 25% tous les trois jours, en se basant de préférence sur la théophyllinémie. Dose journalière à administrer en 1 à 2 prises

XANTHIUM (SMB) $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$

théophylline			
gél. lib. prof.			
60 x 200 mg	b	○	8,01 €
60 x 300 mg	b	○	9,23 €
60 x 400 mg	b	○	10,07 €

4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants

4.2.1. ANTITUSSIFS

Positionnement

– La toux ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux. La cause de la toux doit toujours être recherchée; dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection aiguë des voies respiratoires dont l'évolution est spontanément favorable.

– Les antitussifs n'ont aucun sens en cas de toux productive.

– La toux chronique (> 6 semaines) peut être causée par certains médicaments (p.ex. IECA), une pathologie ORL ou pulmonaire, un reflux gastro-œsophagien ou par une hypersensibilité du réflexe de toux. Dans les affections pulmonaires obstructives, la toux est souvent due à l'obstruction des voies respiratoires, et des bronchodilatateurs et/ou des corticostéroïdes inhalés sont alors indiqués.

– L'efficacité des antitussifs n'est pas suffisamment étayée, tant chez l'enfant que chez l'adulte. La codéine, le dextrométhorphan et la noscapine ont fait l'objet d'études limitées comme antitussifs. Il existe peu ou pas de données concernant les autres antitussifs.

– Antitussifs chez l'enfant [voir *Folia de mars 2013*, et les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 3 juin 2015].

- Les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans, et sont à déconseiller chez les enfants âgés de 6 à 12 ans.

- Pour les enfants plus âgés, il revient au médecin de décider, mais vu le manque de données solides et le risque d'effets indésirables graves, il ne semble pas souhaitable de prescrire des antitussifs.

- Il faut informer les parents des enfants qui toussent que le traitement antitussif peut masquer les signes d'alarme d'une pneumonie ou d'autres complications graves.

- L'extrapolation des doses adultes aux enfants n'est pas étayée, et des études de dosages spécifiques à l'enfant font généralement défaut.

– Codéine et dérivés (dihydrocodéine, éthylmorphine)

- La codéine est une prodrogue qui est métabolisée en morphine.

- Ces antitussifs peuvent être à l'origine d'un usage abusif. Toutes les

préparations à base de codéine sont soumises à prescription depuis 2013 [voir *Folia de mars 2013*].

- La codéine peut aussi être prescrite en magistrale sous forme de sirop: «Sirop sans sucre pour adultes à 15 mg de codéine phosphate/5 ml FTM».

- La codéine est aussi utilisée comme analgésique (voir 8.3.).

– Un usage abusif du dextrométhorphan a été décrit, en particulier chez les adolescents, afin d'obtenir des effets psychotropes (voir *Folia de août 2019*).

– Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est accru.

Contre-indications

– **Tous les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans** et sont à déconseiller chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans [voir *Folia de mars 2013* et *Folia de septembre 2013*], et les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et 3 juin 2013].

– La codéine, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine sont contre-indiquées chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans et sont à déconseiller chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans qui présentent des problèmes respiratoires.

– Crise d'asthme aiguë, insuffisance respiratoire.

– Codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine: aussi celles des opioïdes (voir 8.3.).

– Codéine et éthylmorphine: aussi les femmes allaitantes, les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6.

– Dextrométhorphan: aussi l'association avec des IMAO et l'insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Pholcodine: insuffisance hépatique ou rénale sévère (RCP), affection bronchique aiguë ou chronique, allaitement.

– Les suppositoires qui contiennent des dérivés terpéniques (entre autres eucalyptol, camphre) sont contre-indiqués chez les enfants avec des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. Ces antitussifs dits «naturels» sont également à déconseiller avant l'âge de 12 ans.

– Sur le site *Web genesmiddelenbijlevercirrose.nl* la codéine est considérée comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Chez les personnes âgées et les enfants, des effets indésirables graves surviennent plus fréquemment, même aux doses habituelles.
- Vertiges, troubles gastro-intestinaux.
- Rare: dépendance lors d'un usage normal.
- Codéine et dérivés: aussi somnolence et sédation; dépression respiratoire (en cas de surdosage).
- Dextrométhorphan, noscapine et pholcodine: aussi excitation, confusion, ataxie et dépression respiratoire en cas de surdosage.
- Clopérasatine: aussi des effets anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).
- Pholcodine: pustulose exanthématique aiguë généralisée (parfois fatale).
- Suppositoires à base de dérivés terpéniques (eucalyptol...): troubles neurologiques, notamment des convulsions, lésions au niveau de l'anus ou du rectum. A fortes doses, des troubles digestifs, vertiges et difficultés respiratoires peuvent aussi apparaître.

Grossesse et allaitement

- **La prise d'antitussifs avec des propriétés morphiniques (codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine) en fin de grossesse et pendant l'accouchement peut entraîner chez le nouveau-né une dépression respiratoire ainsi que des manifestations de sevrage.**
- **La codéine, l'éthylmorphine et la pholcodine sont contre-indiquées en période d'allaitement:** avec la codéine, des problèmes sérieux chez l'enfant ont été décrits lorsque la mère est un métaboliseur ultrarapide de la codéine [voir *Folia d'octobre 2013*].

Interactions

- Codéine, dihydrocodéine et éthylmorphine, et, dans une moindre mesure, dextrométhorphan, noscapine et pholcodine: sédation excessive, et dépression respiratoire en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Dextrométhorphan: syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à action sérotoninergique (voir *Intro.6.2.4.*).
- La codéine, le dextrométhorphan, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine sont des substrats du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une conversion ralentie de la codéine et de l'éthylmorphine en morphine en cas d'association à un inhibiteur du CYP2D6.
- L'éthylmorphine est aussi un substrat du CYP3A4.

- La noscapine est un inhibiteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

- Codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine: la prudence s'impose chez les patients insuffisants rénaux en raison d'un renforcement d'effet; la prudence s'impose chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'un risque accru de coma.

Codéine

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 15 à 30 mg

BRONCHODINE (Pharmacobel) Ⓞ Ⓢ

codéine, phosphate
sirop sol.
180 ml 9,8 mg/5 ml R/ 8,70 €

BRONCHOSSEDAL CODEINE (Johnson & Johnson Consumer) Ⓞ Ⓢ

codéine, phosphate
sirop sol.
200 ml 4,5 mg/5 ml R/ 9,46 €

TOULARYNX CODEINE (Qualiphar) Ⓞ Ⓢ

codéine, phosphate
sirop sol.
180 ml 3,7 mg/5 ml R/ 9,95 €

Dextrométhorphan

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 10 à 30 mg

ACATAR MONO (SMB) Ⓢ

dextrométhorphan, bromhydrate
sirop sol.
125 ml 15 mg/5 ml 7,00 €

BRONCHOSSEDAL DEXTROMETHORPHAN (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ

dextrométhorphan, bromhydrate
sirop sol. (sachet) Unidose
20 x 15 mg/5 ml 9,19 €
sirop sol.
200 ml 10 mg/5 ml 8,50 €

DEXTROMETHORPHAN TEVA (Teva) Ⓢ

dextrométhorphan, bromhydrate
sirop sol.
180 ml 7,5 mg/5 ml 6,21 €

NORTUSSINE MONO (Norgine) Ⓢ

dextrométhorphan, bromhydrate
sirop sol.
125 ml 10 mg/5 ml 6,95 €

TOULARYNX DEXTROMETHORPHAN (Qualiphar) Ⓢ

dextrométhorphan, bromhydrate
sirop sol.
180 ml 7,5 mg/5 ml 7,95 €
sirop sol. Goût eucalyptus
180 ml 7,5 mg/5 ml 8,90 €
sirop sol. Forte
160 ml 15 mg/5 ml 9,31 €
180 ml 15 mg/5 ml (R/) 12,95 €
200 ml 15 mg/5 ml (R/) 10,96 €

TUSSIMONO (Kela) G_1D
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol. (sachet)
 20 x 10 mg/5 ml 6,13 €
 20 x 20 mg/10 ml 9,21 €

TUSSO RHINATHIOL (Sanofi Belgium) G_1D
 dextrométhorphane, bromhydrate
 past.
 36 x 10 mg 9,92 €
 sirop sol.
 180 ml 10 mg/5 ml 8,94 €

VICKS TOUX SÈCHE (Procter & Gamble) G_1D
 dextrométhorphane
 past.
 12 x 7,33 mg 3,71 €
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol.
 180 ml 6,65 mg/5 ml 6,99 €

ZIRORPHAN (I.D. Phar) G_1D
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol.
 150 ml 7,5 mg/5 ml 6,60 €

Dihydrocodéine

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 10 à 30 mg

PARACODINE (Pharma Logistics)
 dihydrocodéine, hydrogénéotartrate
 compr. enr.
 20 x 10 mg R/ 3,92 €
 sirop sol.
 150 ml 12 mg/5 ml R/ 10,00 €

Éthylmorphine

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 5 à 20 mg

CODETHYLIN (BePharBel) D
 éthylmorphine, chlorhydrate
 compr.
 50 x 5 mg R/ 11,66 €

TUSSETHYL (Kela) D
 éthylmorphine, chlorhydrate
 sirop sol.
 200 ml 6,65 mg/5 ml R/ 7,88 €

Pholcodine

Posol. adulte: jusqu'à 4 x p.j. 15 mg

PHOLCO-MÉRÉPRINE MONO (Vemedica) G_1D
 pholcodine
 sirop sol.
 200 ml 5 mg/5 ml 9,11 €

Noscapine

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 15 à 30 mg

NOSCAFLEX (Kela)
 noscapine
 compr.
 20 x 15 mg 9,90 €

NOSCA-MEREPRINE (Vemedica)
 noscapine, chlorhydrate
 sirop sol.
 150 ml 5 mg/5 ml 7,90 €

Autres antitussifs

Posologie

– Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

EUPHON (Mayoly)
 Sisymbrium officinale (extrait sec)
 pâte à sucer orophar.
 50 x 10 mg 5,68 €
 sirop sol.
 200 ml 27,5 mg/5 ml 6,45 €

KALIP'TUS-MEDICAL (Omega)
 Eucalyptus globulus (huile essentielle)
 supp.
 10 x 46,1 mg 9,50 €

LEVOTUSS (Therabel)
 lévodropropizine
 sirop sol.
 200 ml 30 mg/5 ml R/ 8,93 €

LYSOTOSSIL (Zambon)
 clopérasatine, chlorhydrate
 compr.
 30 x 10 mg 5,62 €
 clopérasatine, fendozoate
 sirop sol.
 200 ml 17,7 mg/5 ml 7,76 €

SEKIN (Almirall)
 clopérasatine, fendozoate
 sirop sol.
 200 ml 17,7 mg/5 ml 6,50 €

THERAFIXX-TUSSO (GSK)
 butamirate, citrate
 sirop sol. Adulte
 200 ml 7,5 mg/5 ml 9,48 €

4.2.2. MUCOLYTIQUES ET EXPECTORANTS

Positionnement

– L'utilité des mucolytiques et des expectorants en cas de toux n'est pas établie, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte.
 – Concernant l'emploi chez l'enfant, voir *Folia de mars 2013* et *Folia de septembre 2013*, et les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 3 juin 2013.
 – L'utilité des mucolytiques et des expectorants, en prévention des exacerbations de BPCO, n'est pas clairement établie. Un effet très limité a été retrouvé, mais l'interprétation de ces résultats est difficile en raison des nombreuses limites méthodologiques des études publiées.

– Dans des indications spécifiques, comme la mucoviscidose et en cas de ventilation assistée, les mucolytiques peuvent être utiles en inhalation ou en instillation dans la trachée.

– Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est plus élevé. Les préparations composées contre la toux et le rhume ont été retirées du marché en 2020. Cette décision de l'AFMPS ne s'applique pas aux préparations composées contre la toux à base de plantes qui restent autorisées sur base de «l'usage traditionnel».

– La dornase alfa diminue la viscosité et l'adhésivité des expectorations en cas de mucoviscidose. Elle ne doit pas être utilisée dans les bronchectasies dues à d'autres étiologies.

– L'acétylcystéine est utilisée par voie intraveineuse dans le traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol (voir 20.1.1.6.).

Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans.
- Guaifénésine: enfants de moins de 6 ans.
- Erdostéine: également insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux en cas d'administration orale.

– Acétylcystéine: aussi réactions allergiques (pouvant aller jusqu'à un œdème angioneurotique ou un bronchospasme) lors d'une administration intraveineuse en cas d'intoxication aiguë au paracétamol.

– Ambroxol et bromhexine: rarement aussi réactions anaphylactiques et réactions cutanées graves [voir *Folia de juillet 2015*].

Précautions particulières

– La prudence s'impose en cas (d'antécédents) d'ulcère peptique.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Posologie

– Étant donné les incertitudes quant à l'efficacité de ces médicaments en cas de toux et d'expectorations et dans la prévention des exacerbations de BPCO, aucune posologie n'est mentionnée.

4.2.2.1. Dérivés de la cystéine

Acétylcystéine

ACETYLCYSTEINE APOTEX (Apotex)

acétylcystéine	
compr. efferv.	
14 x 600 mg	6,93 €
30 x 600 mg	9,81 €
60 x 600 mg	14,06 €
sol. (gran., sachet)	
14 x 600 mg	6,93 €
30 x 600 mg	9,81 €
60 x 600 mg	14,06 €

ACETYLCYSTEINE EG (EG)

acétylcystéine	
gél.	
30 x 200 mg	7,01 €
compr. efferv.	
10 x 600 mg	6,47 €
30 x 600 mg	9,38 €
60 x 600 mg	13,06 €
sol. (gran., sachet)	
30 x 200 mg	7,01 €
10 x 600 mg	6,02 €
30 x 600 mg	9,38 €
60 x 600 mg	13,06 €

ACETYLCYSTEIN SANDOZ (Sandoz)

acétylcystéine	
compr. efferv. (séc.)	
30 x 600 mg	11,35 €
60 x 600 mg	19,73 €
sol. (gran., sachet)	
10 x 600 mg	6,01 €
30 x 600 mg	9,81 €

LYSOMUCIL (Zambon)

acétylcystéine	
compr.	
10 x 600 mg	6,36 €
30 x 600 mg	12,90 €
past. Pastille	
20 x 200 mg	6,95 €
compr. efferv.	
14 x 600 mg	7,98 €
30 x 600 mg	10,57 €
60 x 600 mg	14,45 €
sol. (gran., sachet)	
30 x 200 mg	7,50 €
14 x 600 mg	7,98 €
30 x 600 mg	10,57 €
60 x 600 mg	14,45 €
sirop sol. Junior	
100 ml 100 mg/5 ml (2 %)	5,50 €
sirop sol.	
200 ml 200 mg/5 ml (4 %)	8,80 €
sol. inj./perf./instill./inhal. nébul. i.m./i.v./auric./endotrach./inhal./nas. [amp.]	
20 x 300 mg/3 ml	9,14 €

LYSOX (Menarini)

acétylcystéine	
sol. (gran., sachet) Junior	
30 x 100 mg	4,98 €
sol. (gran., sachet)	
30 x 200 mg	7,20 €
14 x 400 mg	7,98 €
30 x 400 mg	6,68 €
30 x 600 mg	9,26 €

Carbocistéine

BALSOCLASE MUCOLYTICUM

(Pierre Fabre Sante)

carbocistéine	
sirop sol. (sans sucre) [5 %]	
200 ml 250 mg/5 ml	8,93 €

MUCO RHINATHIOL (Sanofi Belgium)		SURBRONC (Sanofi Belgium)	
carbocistéine		ambroxol, chlorhydrate	
sirop sol. Enfant [2 %]		compr. pellic. (séc.)	
200 ml 100 mg/5 ml	7,64 €	20 x 60 mg	11,97 €
sirop sol. (sans sucre) Enfant [2 %]	8,10 €	THYMOSEPTINE (Tilman)	
200 ml 100 mg/5 ml		Thymus vulgaris (extrait fluide)	
sirop sol. Adulte [5 %]	8,68 €	sirop sol.	
250 ml 250 mg/5 ml		150 ml 750 mg/5 ml	8,80 €
sirop sol. (sans sucre) Adulte [5 %]	9,11 €	250 ml 750 mg/5 ml	11,68 €

SIROXYL (Melisana)	
carbocistéine	
sirop sol. Enfant	
125 ml 100 mg/5 ml (2 %)	4,53 €
sirop sol. Adulte	
250 ml 250 mg/5 ml (5 %)	7,89 €
sirop sol. (sans sucre) Adulte	
300 ml 250 mg/5 ml (5 %)	10,00 €

Erdostéine

MUCODOX (Meda Pharma) ⚡⚡	
erdostéine	
gél.	
14 x 300 mg	10,18 €
56 x 300 mg	29,75 €

4.2.2.2. Bromhexine

BISOLVON (Sanofi Belgium)	
bromhexine, chlorhydrate	
compr. (séc.)	
50 x 8 mg	10,46 €
gts sol.	
100 ml 2 mg/1 ml	8,47 €
(1 ml = 15 gouttes = 2 mg)	
sirop sol.	
200 ml 8 mg/5 ml	10,22 €
sol. inhal. nébul. [flac. compte-gouttes]	
100 ml 2 mg/1 ml	8,47 €
(1 ml = 15 gouttes = 2 mg)	

BROMHEXINE EG (EG)	
bromhexine, chlorhydrate	
compr. (séc.)	
50 x 8 mg	9,07 €

TOULARYNX BROMHEXINE (Qualiphar)	
bromhexine, chlorhydrate	
sirop sol.	
180 ml 5 mg/5 ml	10,35 €

4.2.2.3. Dornase alfa

PULMOZYME (Roche)	
dornase alfa (biosynthétique)	
sol. inhal. nébul. [amp.]	
30 x 2,5 mg/2,5 ml	R/a! O 482,27 €

4.2.2.4. Mucolytiques et expectorants divers

BRNCHOSSEDAL MUCUS (Johnson & Johnson Consumer)	
guaifénésine	
sirop sol. Menthol	
150 ml 100 mg/5 ml	7,74 €
sirop sol. Miel & Citron	
300 ml 100 mg/5 ml	10,96 €

PULMOCAP THYMUS (Conforma)	
Thymi herba (extrait fluide)	
sirop sol.	
200 ml 550 mg/5 ml	11,96 €

TOULARYNX GUAIFENESINE (Qualiphar)	
guaifénésine	
sirop sol.	
180 ml 66 mg/5 ml	9,95 €

TOULARYNX THYM (Qualiphar)	
Thymus vulgaris (extrait fluide)	
sirop sol.	
180 ml 325 mg/5 ml	9,70 €

TYMAKI (Amophar)	
Thymi herba (extrait sec)	
gomme	
30 x 42 mg	6,10 €

VICKS EXPECTORANT (Procter & Gamble)	
guaifénésine	
sirop sol. Miel	
180 ml 66 mg/5 ml	7,42 €

4.2.3. ASSOCIATIONS

Ces associations contiennent généralement un antitussif (voir 4.2.1.) et un mucolytique ou un expectorant (voir 4.2.2.). Certaines renferment aussi d'autres composants comme des anti-pyrétiques, des antihistaminiques H₁, des bronchodilatateurs, des sympathicomimétiques. Depuis 2020, les préparations composées contre la toux et le rhume sont retirées du marché. Cette décision de l'AFMPS ne concerne pas les préparations composées à base de plantes (approuvées sur base de «l'usage traditionnel»).

Positionnement

- Voir 4.2.1. (antitussifs) et 4.2.2. (mucolytiques et expectorants)
- Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est accru.
- L'association d'antitussifs et d'expectorants n'a pas de sens.
- Les associations fixes de sympathicomimétiques et de mucolytiques ou d'antitussifs sont à déconseiller.
- La doxylamine et l'oxoméazine sont des antihistaminiques H₁ ayant des propriétés sédatives et anticholinergiques; l'usage d'antihistaminiques H₁ comme antitussifs n'est pas justifié.

Contre-indications

- Ces associations sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 6 ans, et déconseillées chez les enfants de moins de 12 ans.

- Codéine, dextrométhorphan, pholcodine, noscapine: voir 4.2.1.
- Antihistaminiques H₁ sédatifs: aussi insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Ceux des constituants (voir les chapitres correspondants).

Grossesse et allaitement

- Antitussifs: voir 4.2.1.
- Sympathomimétiques: voir 17.3.1.

Interactions

- Antitussifs: voir 4.2.1.
- Sympathomimétiques: voir 17.3.1.
- Antihistaminiques H₁ sédatifs: sédation excessive en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

- Pour bon nombre d'associations, des interactions avec d'autres médicaments, p.ex. des contraceptifs oraux et des antagonistes de la vitamine K, ne sont pas exclues.

Posologie

- Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

BRONCHOSTOP DUO (Omega)

Thymi herba (extrait sec) 51,1 mg	
Althaea radix (extrait sec) 4,5 mg	
past.	
20	8,99 €
Thymi herba (extrait sec) 0,04 g/5 ml	
Althaea radix (extrait fluide) 0,276 g/5 ml	
sirop sol.	
120 ml	9,99 €
200 ml	12,99 €

4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires

4.3.1. ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES

4.3.1.1. Doxapram

Positionnement

– Le doxapram n'a qu'une place très limitée, p.ex. dans l'insuffisance respiratoire postopératoire.

DOPRAM (Eumedica) ©

doxapram, chlorhydrate sol. inj./perf. i.v. [amp.] 5 x 5 ml 20 mg/1 ml	U.H.	[41 €]
--	------	--------

4.3.1.2. Caféine

Positionnement

– La caféine est utilisée dans l'apnée chez les prématurés et dans l'apnée postopératoire (cette dernière n'est pas mentionnée dans le RCP).

CAFEINE STEROP (Sterop) ⚡

caféine sol. inj./perf. i.v. [amp.] 10 x 25 mg/2 ml	U.H.	[17 €]
---	------	--------

CAFEINE STEROP (Sterop)

sol. perf. i.v. [amp.] 10 x 250 mg/1 ml	R/	28,29 €
--	----	---------

4.3.2. SURFACTANTS

Les surfactants sont utilisés dans l'insuffisance respiratoire des prématurés (maladie des membranes hyalines).

CUROSURF (Chiesi)

surfactant (origine porcine) susp. instill. endotrach.		
1 x 120 mg/1,5 ml	U.H.	[408 €]
1 x 240 mg/3 ml	U.H.	[785 €]

4.3.3. MÉDICAMENTS DE LA FIBROSE PULMONAIRE

Le nintédanib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases.

La pirfénidone est un immunosuppresseur avec des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires.

Positionnement

– Un léger ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire (critères spirométriques) a été observé avec ces médicaments. La mortalité est probablement diminuée sous pirfénidone.

Indications (synthèse du RCP)

– Fibrose pulmonaire idiopathique.
– Nintédanib: aussi certaines formes de pneumopathies interstitielles diffuses.

Contre-indications

– **Grossesse.**
– Pirfénidone: aussi insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Nintédanib: diarrhée, élévation des enzymes hépatiques, hémorragies et thrombo-embolies.
– Pirfénidone: troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue, hépatotoxicité (parfois fatale) et toxicité hématologique.

Grossesse et allaitement

– Le nintédanib et la pirfénidone sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Interactions

– La pirfénidone est un substrat du CYP1A2, dont l'effet est entre autres réduit par la fumée de cigarette (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); l'arrêt brutal du tabagisme peut ainsi entraîner une augmentation importante des taux plasmatiques de pirfénidone.

Précautions particulières

– Pirfénidone: contrôle de la fonction hépatique avant et pendant toute la durée du traitement.

ESBRIET (Roche) ▽ ⚡

pirfénidone compr. pellic. 252 x 267 mg	U.H.	[2.466 €]
84 x 801 mg (médicament orphelin)	U.H.	[2.466 €]

OFEV (Boehringer Ingelheim)

nintédanib (ésilate) caps. molle 60 x 100 mg	U.H.	[2.369 €]
60 x 150 mg	U.H.	[2.369 €]

OFEV (Abacus)

nintédanib (ésilate) caps. molle 60 x 100 mg (distribution parallèle)	U.H.	[2.369 €]
--	------	-----------

5. Système hormonal

- 5.1. Diabète
- 5.2. Pathologie de la thyroïde
- 5.3. Hormones sexuelles
- 5.4. Corticostéroïdes
- 5.5. Hormones hypophysaires et hypothalamiques
- 5.6. Médicaments divers du système hormonal

5.1. Diabète

Ce chapitre reprend les médicaments suivants:

- les insulines
- la metformine
- les sulfamidés hypoglycémiants
- les glinides
- les glitazones
- les analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)
- les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)
- les gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)
- l'acarbose
- les associations.

Le glucagon et d'autres mesures utilisées dans la prise en charge de l'hypoglycémie sont repris en 20.1.1.5.

Positionnement

- Un bon contrôle glycémique ne suffit pas à lui seul à enrayer les complications du diabète. Une prise en charge multifactorielle visant à corriger d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension, tabagisme, hypercholestérolémie, obésité et sédentarité) et à détecter et traiter rapidement les complications est au moins aussi importante.
- L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) est exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale ou en mmol/mol. L'HbA1c est un bon prédicteur des complications microvasculaires du diabète (type 1 et 2) mais semble moins performant pour prédire le risque cardio-vasculaire dans le diabète de type 2.
- Diabète de type 1
 - Dans le diabète de type 1, la production d'insuline est effondrée, et une insulinothérapie intensive s'impose immédiatement, que ce soit par des injections multiples, ou une perfusion sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline.
 - Un contrôle rigoureux de la glycémie par l'insuline dans le diabète de type 1 diminue le risque de complications microvasculaires (p.ex. rétinopathie) et macrovasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) à long terme (étude DCCT et étude EDIC). L'utilisation de la surveillance continue de la glycémie (*sensor augmented insulin therapy*) peut avoir une plus-value chez certains patients.
- Diabète de type 2
 - Voir la Fiche de transparence «Prise en charge du diabète de type 2» et Folia de mai 2019.
 - Le diabète de type 2 (plus de 90% des patients diabétiques) associe une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas et une résistance accrue à l'insuline. Le traitement doit être adapté au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Lorsque le diagnostic est posé précocement, l'étape initiale qui consiste généralement à adapter le style de vie (modification des habitudes alimentaires, perte de poids et activité physique régulière) s'avère suffisante. Une perte de poids, même limitée de 5 à 10% et l'activité physique améliorent le contrôle glycémique. L'adaptation du style de vie garde toute son importance, tout au long de l'évolution de la maladie.
 - Un contrôle strict de la glycémie diminue le risque de certaines complications microvasculaires. L'effet d'un contrôle strict sur les complications macro-

vasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) est moins clair. Ces complications macrovasculaires sont de loin la cause principale de mortalité chez les diabétiques et exigent une prise en charge globale axée non seulement sur le contrôle glycémique mais également sur l'hygiène de vie (entre autres l'arrêt du tabagisme), le contrôle de la tension artérielle et de la lipidémie. Un bénéfice sur des critères d'évaluation macrovasculaires a été montré avec la metformine, certaines gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine et empagliflozine) et certains analogues du GLP-1 (albiglutide (non disponible en Belgique), dulaglutide, liraglutide et sémaglutide) chez des patients avec macroangiopathie existante ou à très haut risque cardio-vasculaire [voir *Folia de mai 2019* et *Folia de décembre 2019*]. Pour les autres antidiabétiques, les bénéfices à long terme sur la morbidité et la mortalité ne sont pas prouvés. La sécurité cardio-vasculaire a été démontrée pour les analogues du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP4 et les gliflozines.

- Lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré, la metformine est le premier choix tant chez les patients obèses que non obèses. La metformine a un effet favorable démontré sur les complications micro- et macrovasculaires, elle n'entraîne pas de prise de poids, n'est pas associée à un risque significatif d'hypoglycémie et est peu coûteuse.

- En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, un gliptide, une gliptine (syn. inhibiteur de la DPP-4) ou une gliflozine (syn. inhibiteur de la SGLT2) sont des alternatives. La pioglitazone peut aussi être utilisée, mais vu ses effets indésirables, ce n'est pas un premier choix.

- En cas de contrôle glycémique insuffisant avec la metformine en monothérapie, il convient d'associer un deuxième antidiabétique. Le choix se fera en tenant compte du profil du patient (où la fonction rénale et l'existence ou non d'antécédents cardio-vasculaires sont des éléments importants), des effets indésirables (surtout prise de poids et risque hypoglycémique) et des contre-indications propres à chaque antidiabétique, mais aussi du coût et des critères de remboursement. L'association avec l'acarbose ne se fait que rarement en raison de sa mauvaise tolérance gastro-intestinale. L'association avec la pioglitazone n'est pas un premier choix, étant donné ses effets indésirables.

- Lorsque le contrôle glycémique reste insuffisant sous bithérapie, on peut ajouter un troisième antidiabétique oral.

- Chez certains patients diabétiques de type 2, lorsque le traitement oral s'avère insuffisant ou contre-indiqué, un traitement par injections, soit d'insuline, soit d'un analogue du GLP-1, devra être instauré. La metformine doit être maintenue le plus longtemps possible dans le traitement afin de réduire les doses d'insuline nécessaires. Les analogues du GLP-1, contrairement à l'insuline, entraînent une perte de poids et n'induisent que peu de risque d'hypoglycémie.

- On ne dispose pas d'études comparatives rigoureuses sur les effets à long terme d'associations d'antidiabétiques.

- Un taux d'HbA1c d'environ 7% (53 mmol/mol) est recommandé comme valeur cible dans la plupart des directives; viser un taux inférieur à 6,5% (48 mmol/mol) ne diminue pas davantage le risque d'accidents cardio-vasculaires mais peut par contre exposer à un risque supplémentaire d'hypoglycémie [voir *Folia de novembre 2010* et *Folia de mai 2013*]. Chez les personnes âgées, les personnes vulnérables, les patients avec un diabète de longue durée (> 10 ans) et les patients présentant d'importantes complications du diabète, on visera un contrôle glycémique moins strict (HbA1c de 7,5 à 8%, c.-à-d. 58 à 64 mmol/mol). Chez les patients jeunes et ceux chez qui le diabète a récemment été diagnostiqué et ne présentant pas de comorbidité, le contrôle glycémique sera aussi strict que possible, mais en tenant compte du risque d'hypoglycémie.

- Chez certains patients diabétiques de type 2 avec un BMI > 35 kg/m², une chirurgie bariatrique peut être envisagée. Une intervention de ce type peut entraîner une rémission (temporaire) du diabète, une réduction du risque cardio-vasculaire et une amélioration de la qualité de vie. La chirurgie bariatrique comporte toutefois des risques à long terme (syndrome de dumping, déficience en vitamines et minéraux, anémie, ostéoporose,...). Un suivi à vie est donc nécessaire.

- En ce qui concerne l'usage des antidiabétiques en période de Ramadan, voir *Folia d'avril 2016*.

Effets indésirables

– Hypoglycémie, surtout avec l'insuline, et dans une moindre mesure avec les sulfamidés hypoglycémisants et les glinides. Le risque est majoré en cas d'insuffisance rénale et en cas d'association de plusieurs médicaments hypoglycémisants. La répétition de malaises hypoglycémiques graves et surtout de comas hypoglycémiques, peut être responsable de complications cardio-vasculaires et neurologiques graves ou d'accidents.

Grossesse et allaitement

- En ce qui concerne la grossesse et le diabète, voir *Folia de décembre 2020*.
- Diabète existant avant la grossesse
 - Une glycémie mal contrôlée au moment de la conception et dans les premières semaines de la grossesse comporte un risque accru de malformations congénitales. Un mauvais contrôle glycémique plus tard dans la grossesse, est associé à un risque accru de macrosomie et de complications pendant l'accouchement et pendant la période périnatale. Une mise au point préalable par un diabétologue s'avère nécessaire. Il est important de ne débiter une grossesse qu'après plusieurs mois d'excellent contrôle glycémique.
 - **Les femmes diabétiques de type 2 doivent passer à l'insuline avant la conception, étant donné que les autres antidiabétiques sont déconseillés**, bien que, pour la metformine il existe des données rassurantes.
 - Pendant le premier trimestre de la grossesse, le besoin d'insuline diminue généralement et augmente ensuite à nouveau durant les deuxième et troisième trimestres.
- Un diabète gestationnel apparaît généralement durant la deuxième moitié de la grossesse. Chez la plupart de ces patientes, des mesures hygiéno-diététiques sont suffisantes; chez une minorité d'entre elles, il sera nécessaire de recourir à un médicament. L'insuline reste le médicament le mieux évalué pendant la grossesse, néanmoins certaines recommandations proposent de donner de la metformine en première intention.
- La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en période d'allaitement. Pour le glibenclamide il existe quelques données rassurantes; pour les autres antidiabétiques, on ne dispose pas de données chez la femme.

Interactions

- En cas d'association de plusieurs antidiabétiques: risque augmenté d'hypoglycémie.
- En cas d'association aux β -bloquants : risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie.
- En cas d'association à des corticostéroïdes: tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes.
- La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques. L'initiation d'un tel traitement chez des patients diabétiques, peut nécessiter une augmentation des doses d'insuline ou d'antidiabétiques oraux.
- En cas d'association à un traitement antiviral dans l'hépatite C (voir 11.4.5.): tenir compte d'un risque d'hypoglycémie.

5.1.1. INSULINE

Les préparations d'insuline actuellement disponibles sont produites par la technologie recombinante (insuline biosynthétique). Il s'agit des insulines humaines ou d'analogues insuliniques dont la structure est modifiée, notamment pour influencer la durée d'action.

Positionnement

- Voir 5.1.
- Il n'est pas prouvé que les analogues insuliniques entraînent un meilleur contrôle du taux d'HbA1c ou un pronostic à long terme plus favorable que les insulines humaines, mais ils provo-

queraient moins d'hypoglycémies, surtout chez les diabétiques de type 1.

- Dans le diabète de type 2, les analogues insuliniques à longue durée d'action pourraient présenter un avantage pratique sur les insulines humaines, mais pour un coût beaucoup plus élevé (voir *Folia de juillet 2019*).
- Le choix de la préparation, la dose et la fréquence des injections doivent être déterminés individuellement et dépendent de facteurs tels que les caractéristiques du patient, le type de diabète, le risque d'hypoglycémie, le poids corporel, le régime alimentaire (horaire des repas, charge glucidique), l'activité physique, la prise de certains médica-

ments, la présence d'autres affections ou une grossesse.

- L'insulinothérapie doit être guidée autant que possible par un autocontrôle de la glycémie et accompagnée d'une éducation intensive sur le diabète.
- Les préparations sont classées en fonction de la vitesse avec laquelle l'effet apparaît et de leur durée d'action. La durée d'action est également influencée par la fonction rénale, les modalités d'injection et la présence ou non de lipodystrophie.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 1.
- Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques oraux, de façon permanente ou temporaire, comme en cas d'infection grave, de déséquilibre du diabète par des corticostéroïdes, ou dans des conditions de stress telles que les traumatismes et les interventions chirurgicales.
- Diabète existant avant la grossesse et diabète gravidique.

Effets indésirables

- Hypoglycémie.
- Prise de poids parfois importante.
- Lipo-atrophie ou -hypertrophie au site d'injection, surtout si la technique d'injection est inadéquate.
- Formation d'anticorps: la signification clinique n'est pas claire.
- Hypokaliémie lorsqu'une acidocétose ou un coma hyperosmolaire est corrigé par l'administration d'insuline.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité, allant parfois jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs en cas d'association avec des β -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque avec la pioglitazone en cas d'association avec l'insuline.
- Possibilité d'un risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA.

Précautions particulières

– Les hypoglycémies doivent être évitées dans la mesure du possible, entre autres par une information appropriée du patient, par des (auto-)contrôles de la glycémie et par une adaptation de la dose d'insuline en fonction des

repas, de l'activité physique et du degré d'autonomie du patient.

- En cas d'insuffisance rénale, la clairance de l'insuline est perturbée, ce qui contribue à augmenter le risque d'hypoglycémie.

- Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois [voir *Folia de juillet 2019*]. Le non-respect de cette étape d'homogénéisation pourrait être source d'hypoglycémies.

- Une technique d'injection correcte et la rotation des sites d'injection sont importants.

5.1.1.1. Analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide

Ces analogues insuliniques se caractérisent par un effet très rapide (après 10 minutes) et une courte durée d'action (2 à 5 heures).

Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée (en injections ou au moyen d'une pompe à insuline), ou parfois par voie intraveineuse (p.ex. dans le traitement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire).

- Ces préparations sont administrées juste avant ou pendant le repas. Lorsque la prise de nourriture est imprévisible, il peut être indiqué de ne les injecter qu'en fin de repas.

- La prudence s'impose en présence d'une gastroparésie étant donné le risque accru d'hypoglycémie dû au retard de l'absorption alimentaire combinée à une action rapide de l'insuline.

- L'insuline lispro deux fois plus concentrée (200 U/ml) est destinée aux patients ayant besoin de doses élevées d'insuline. Son utilisation doit être clairement expliquée au patient et/ou à l'infirmier, compte tenu du risque de surdosage accidentel en cas d'administration incorrecte avec une seringue à insuline humaine.

APIDRA (Sanofi Belgium) 

insuline glulisine (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [cart.]			
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/!	!	37,43 €
sol. inj. i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/!	!	24,28 €
sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]			
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/!	!	40,43 €

FIASP (Novo Nordisk) ® ▼ ♻️

insuline aspart (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. Penfill [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 39,06 €
sol. inj. s.c. FlexTouch [stylo prérempli]	
10 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 77,69 €
sol. inj./perf. i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 25,21 €

HUMALOG (Eli Lilly) ® ♻️

insuline lispro (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. Cartridge [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 39,06 €
sol. inj. s.c. Kwikpen [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 42,21 €
sol. inj. s.c. Junior Kwikpen [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 42,21 €
sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 25,21 €
(i.m.: à déconseiller)	

HUMALOG (Eli Lilly) ® ▽ ♻️

insuline lispro (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. Kwikpen [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 200 U/1 ml	R/a! ○ 77,69 €

LYUMJEV (Eli Lilly) ® ▼ ♻️

insuline lispro (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 39,06 €
sol. inj. i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 25,21 €
sol. inj. s.c. KwikPen [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 42,21 €
5 x 3 ml 200 U/1 ml	R/a! ○ 77,69 €
sol. inj. s.c. Junior KwikPen [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 42,21 €

NOVORAPID (Novo Nordisk) ® ♻️

insuline aspart (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. Penfill [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 39,06 €
sol. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 42,21 €
sol. inj./perf. i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 25,21 €
sol. perf. s.c. PumpCart [cart.]	
5 x 1,6 ml 100 U/1 ml	R/a! ○ 23,93 €

5.1.1.2. Insulines à durée d'action rapide

Ce sont des insulines humaines obtenues par la technologie recombinante. Elles se présentent sous forme de solutions limpides d'insuline cristalline à faible teneur en zinc.

Administration et posologie

– Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée ou parfois par voie intraveineuse (p.ex. dans le traitement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire).

– Ces préparations peuvent être administrées dans un délai allant de quelques minutes à 30 minutes avant le repas.

– En cas d'injection sous-cutanée, l'effet hypoglycémiant commence après 20 à 30 minutes, est maximal après 1 à 4 heures et persiste environ 6 à 8 heures.

ACTRAPID (Novo Nordisk) ® ♻️

insuline (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. Penfill [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 28,20 €
sol. inj. i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 16,04 €

HUMULINE REGULAR (Eli Lilly) ® ♻️

insuline (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. Cartridge [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 32,99 €
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 22,64 €
(i.m.: à déconseiller)	

INSUMAN RAPID (Sanofi Belgium) ® ♻️

insuline (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 27,96 €
sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 27,96 €

5.1.1.3. Insulines à durée d'action intermédiaire

Ce sont des insulines humaines produites par la technologie recombinante dont la longue durée d'action est obtenue par fixation à la protamine.

Administration et posologie

– Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.

– L'action hypoglycémiante de ces insulines commence 1 à 2 heures après l'injection sous-cutanée et persiste 10 à 20 heures. Une insuline à action rapide peut y être associée.

– Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.

HUMULINE NPH (Eli Lilly) ® ♻️

insuline isophane (biosynthétique)	
susp. inj. s.c. Cartridge [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 32,99 €
susp. inj. i.m./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 22,64 €
(i.m.: à déconseiller)	

INSULATARD (Novo Nordisk) ® ♻️

insuline isophane (biosynthétique)	
susp. inj. s.c. Penfill [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 28,20 €
susp. inj. s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 16,04 €

INSUMAN BASAL (Sanofi Belgium) ® ♻️

insuline isophane (biosynthétique)	
susp. inj. s.c. [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 24,63 €
susp. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a ○ 24,63 €

5.1.1.4. Analogues insuliniques à longue durée d'action

La durée d'action de l'insuline détémir est prolongée par une forte liaison à l'albumine, celle de l'insuline glargine par la formation de micro-précipités sous-cutanés, et celle de l'insuline dégludec par la formation de multi-hexamères dans le tissu sous-cutané et par liaison à l'albumine.

Administration et posologie


– Ces préparations ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée.

– Pour l'insuline détémir, la durée d'action varie en fonction de la dose. Dans certaines circonstances, elle est injectée 2 fois par jour.


– Pour l'insuline glargine, la durée d'action est plus longue (> 24 heures), si bien qu'une seule injection par jour est recommandée.

– L'insuline dégludec a la durée d'action la plus longue (> 42 heures). Elle s'administre 1x/j.


– Ces analogues insuliniques donneraient lieu à un risque moindre d'hypoglycémie nocturne.

ABASAGLAR (Eli Lilly) Ⓞ 
insuline glargine (biosynthétique)
sol. inj. s.c. Kwikpen [stylo prérempli]
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ⊕ 47,73 €

LANTUS (Sanofi Belgium) Ⓞ 
insuline glargine (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [cart.]
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ⊕ 49,23 €
sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ⊕ 49,23 €

LEVEMIR (Novo Nordisk) Ⓞ 
insuline détémir (biosynthétique)
sol. inj. s.c. Penfill [cart.]
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a! ⊕ 61,19 €
sol. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a! ⊕ 63,00 €

TOUJEO (Sanofi Belgium) Ⓞ 
insuline glargine (biosynthétique)
sol. inj. s.c. DoubleStar [stylo prérempli]
3 x 3 ml 300 U/1 ml R/a ⊕ 88,69 €
sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]
5 x 1,5 ml 300 U/1 ml R/a ⊕ 75,50 €

TRESIBA (Novo Nordisk) Ⓞ 
insuline dégludec (biosynthétique)
sol. inj. s.c. Penfill [cart.]
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ⊕ 53,60 €
sol. inj. s.c. FlexTouch [stylo prérempli]
3 x 3 ml 200 U/1 ml R/a ⊕ 62,99 €

5.1.1.5. Associations

Administration et posologie

– Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.

• Associations d'insulines humaines: à injecter 20 à 30 minutes avant le repas. L'effet hypoglycémiant débute 20 à 30 minutes après l'injection sous-cutanée, et persiste 10 à 16 heures.

• Associations avec un analogue insuliniq ue à durée d'action ultrarapide: à injecter juste avant le repas. L'effet hypoglycémiant débute environ 10 minutes après l'injection, et persiste 10 à 18 heures.

– Deux (voire trois) injections par jour sont généralement nécessaires, mais chez certains patients présentant un diabète de type 2, une seule injection sous-cutanée par jour est suffisante.
– Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.


5.1.1.5.1. Associations d'insulines humaines


Ces mélanges contiennent une insuline humaine à durée d'action rapide et une insuline fixée à la protamine.


HUMULINE 30/70 (Eli Lilly) Ⓞ 
insuline (biosynthétique) 30 U/1 ml
insuline isophane (biosynthétique) 70 U/1 ml
susp. inj. s.c. Cartridge [cart.]
5 x 3 ml R/a ⊕ 32,99 €
susp. inj. i.m./s.c. [flac.]
1 x 10 ml R/a ⊕ 22,64 €
(i.m.: à déconseiller)

5.1.1.5.2. Associations avec un analogue insuliniq ue à durée d'action ultrarapide


Ces mélanges contiennent un analogue insuliniq ue à durée d'action ultrarapide et le même analogue fixé à la protamine pour en prolonger la durée d'action.

HUMALOG MIX 25 (Eli Lilly) Ⓞ 
insuline lispro (biosynthétique) 25 U/1 ml
insuline lispro, protamine (biosynthétique)
75 U/1 ml
susp. inj. s.c. [cart.]
5 x 3 ml R/a! ⊕ 39,06 €
susp. inj. s.c. Kwikpen [stylo prérempli]
5 x 3 ml R/a! ⊕ 42,21 €


HUMALOG MIX 50 (Eli Lilly) Ⓞ 
insuline lispro (biosynthétique) 50 U/1 ml
insuline lispro, protamine (biosynthétique)
50 U/1 ml
susp. inj. s.c. [cart.]
5 x 3 ml R/a! ⊕ 39,06 €
susp. inj. s.c. Kwikpen [stylo prérempli]
5 x 3 ml R/a! ⊕ 42,21 €

NOVOMIX 30 (Novo Nordisk) 

insuline aspart (biosynthétique) 30 U/1 ml		
insuline aspart, protamine (biosynthétique)	70 U/1 ml	
susp. inj. s.c. Penfill [cart.]	5 x 3 ml	R/à! O 39,06 €
susp. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]	5 x 3 ml	R/à! O 42,21 €

NOVOMIX 50 (Novo Nordisk) 

insuline aspart (biosynthétique) 50 U/1 ml		
insuline aspart, protamine (biosynthétique)	50 U/1 ml	
susp. inj. s.c. Penfill [cart.]	5 x 3 ml	R/à! O 39,06 €
susp. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]	5 x 3 ml	R/à! O 42,21 €

NOVOMIX 70 (Novo Nordisk) 

insuline aspart (biosynthétique) 70 U/1 ml		
insuline aspart, protamine (biosynthétique)	30 U/1 ml	
susp. inj. s.c. Penfill [cart.]	5 x 3 ml	R/à! O 39,06 €
susp. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]	5 x 3 ml	R/à! O 42,21 €

5.1.2. METFORMINE

La metformine augmente la sensibilité périphérique à l'insuline et diminue la néoglucogénèse hépatique. Elle ne stimule pas la sécrétion insulinoïque endogène.

Positionnement

- Voir 5.1.
- La metformine représente, en complément des mesures hygiéno-diététiques, le traitement de premier choix du diabète de type 2 parce qu'elle a montré un bénéfice sur des critères d'évaluation macrovasculaires.
- La metformine ne provoque pas d'hypoglycémie, sauf en cas de restriction calorique importante ou de consommation excessive d'alcool. Contrairement à l'insuline, aux sulfamidés hypoglycémisants et aux glitazones, la metformine n'entraîne pas de prise de poids.
- La metformine est aussi utilisée dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques, avec des résultats contradictoires sur la fertilité, et est aussi proposée, sans beaucoup de preuves, dans l'insulinorésistance sans diabète; ces indications ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- Acidocétose.
- Présence de facteurs de risque d'acidose lactique (voir la rubrique «Précautions particulières»).
- Anesthésie générale et examen radiologique avec injection de produits de

contraste iodé: délais à respecter (voir la rubrique «Précautions particulières»).

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux: débiter par de faibles doses et prendre le médicament pendant le repas améliore la tolérance gastro-intestinale.
- Rarement: hypoglycémie; acidose lactique, souvent fatale, surtout chez les personnes à risque (voir la rubrique «Précautions particulières»); déficience en vitamine B₁₂ avec possibilité d'anémie pernicieuse en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- Chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, la metformine peut être poursuivie pendant le premier trimestre de la grossesse afin de diminuer le risque d'avortement.

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'acidose lactique en cas d'association à des doses élevées d'alcool, des AINS ou des produits de contraste iodés (voir la rubrique «Précautions particulières»).

Précautions particulières

- **La metformine doit être interrompue 24 heures avant une intervention chirurgicale et avant un examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés, et jusqu'à 48 heures après.**
- Autres situations augmentant le risque d'acidose lactique avec la metformine: doses élevées, âge avancé, insuffisance rénale, utilisation d'AINS, insuffisance cardiaque ou respiratoire grave, déshydratation, insuffisance hépatique, consommation excessive d'alcool [voir Folia de décembre 2008 et Folia de février 2009]. Dans ces situations, une diminution de la dose journalière doit être envisagée. En cas de diminution temporaire de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, la dose de metformine doit être encore diminuée ou temporairement suspendue; en cas de diminution persistante de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, la metformine doit être arrêtée.
- Il faut être particulièrement attentif aux situations de risque mentionnées ci-dessus qui passent souvent inaperçues, chez les personnes âgées.
- Il est recommandé de contrôler régulièrement le taux de vitamine B12 en

cas d'utilisation prolongée de la metformine, certainement si le patient présente une anémie ou une neuropathie périphérique.

Administration et posologie

– On débute par de faibles doses qui sont progressivement augmentées.
– La metformine est à prendre pendant ou après le repas.

Posol. 1 à 3 g p.j. en 2 à 3 prises. Pour une clairance de créatinine entre 45 et 60 ml/min: max. 2 g p.j., et pour une clairance de créatinine entre 30 et 45 ml/min: max. 1 g p.j.

GLUCOPHAGE (Merck)

metformine, chlorhydrate compr. pellic. 60 x 500 mg	R/a ⊖	6,37 €
100 x 850 mg	R/a ⊖	7,77 €

METFORMAX (Menarini)

metformine, chlorhydrate compr. enr. (séc.) 40 x 850 mg	R/a ⊖	6,41 €
120 x 850 mg	R/a ⊖	8,45 €

METFORMINE MYLAN (Mylan)

metformine, chlorhydrate compr. pellic. 60 x 500 mg	R/a ⊖	6,34 €
100 x 850 mg	R/a ⊖	7,72 €

METFORMINE SANDOZ (Sandoz)

metformine, chlorhydrate compr. pellic. 60 x 500 mg	R/a ⊖	6,37 €
compr. pellic. (séc.) 100 x 850 mg	R/a ⊖	7,74 €

5.1.3. SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS

Les sulfamidés hypoglycémiant dimi-
nuent la glycémie en stimulant la sécré-
tion insulinaire endogène. Ils sont sub-
divisés en produits à plus longue durée
d'action (glibenclamide, gliclazide à
libération modifiée, glimépiride) et en
produits à plus courte durée d'action
(gliclazide à libération normale, glipizide,
gliquidone). Le glipizide est retiré du
marché depuis novembre 2020.

Positionnement

– Voir 5.1.
– Les sulfamidés hypoglycémiant sont
une option thérapeutique en cas d'effi-
cacité insuffisante de la metformine ou
de contre-indication à celle-ci. On choi-
sira de préférence les préparations à
courte durée d'action en raison d'un
risque plus faible d'hypoglycémie.
– Les sulfamidés hypoglycémiant dimi-
nuent les complications microvascu-
laires du diabète de type 2 mais pas les
complications macrovasculaires.

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2.

Contre-indications

– Acidocétose.
– Allergie aux sulfamidés.
– Combinaison avec des glinides.
– Glibenclamide, gliclazide, glimépiride
et glipizide: insuffisance rénale sévère;
insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Hypoglycémie, surtout avec les pro-
duits à longue durée d'action et chez
les personnes âgées (glibenclamide en
particulier).
– Prise de poids modérée, troubles
gastro-intestinaux.
– Réactions d'hypersensibilité au niveau
de la peau et des muqueuses, avec
allergie croisée avec les sulfamidés
antibactériens, photosensibilisation.
– Rarement: ictère cholestatique, trou-
bles hématologiques.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.
– En raison du manque de données,
l'usage des sulfamidés hypoglycémiant
est déconseillé durant la grossesse et
l'allaitement, à l'exception du gliben-
clamide, pour lequel il existe des
données rassurantes [voir *Folia de
décembre 2020*].

Interactions

– Voir 5.1.
– Risque accru d'hypoglycémie et dimi-
nution des symptômes subjectifs en cas
d'association aux β-bloquants et après
la prise d'alcool.
– Risque accru d'hypoglycémie en cas
d'association aux IECA, aux insulines,
gliptines, analogues du GLP-1, gliflo-
zines ainsi qu'aux sulfamidés antibac-
tériens et aux fibrates.
– Glibenclamide: risque accru de toxicité
hépatique en cas d'association avec le
bosentan.
– Les sulfamidés hypoglycémiant sont
des substrats du CYP2C9 (voir *Tableau
Ic. dans Intro.6.3.*); leur effet hypogly-
cémiant peut être renforcé par interac-
tion avec d'autres substrats du CYP2C9
ou avec des inhibiteurs du CYP2C9.

Précautions particulières

– Prudence en cas d'insuffisance rénale,
surtout avec les produits à longue durée
d'action, étant donné le risque d'hypo-
glycémie.
– Glibenclamide: risque d'anémie hémoly-
tique en cas de déficit en glucose
6-phosphate déshydrogénase (voir
Intro.6.2.11.).

Administration et posologie

– On débute par de faibles doses, surtout chez les personnes âgées, et on les augmente progressivement après une à deux semaines si le résultat est insuffisant.

– Les sulfamidés hypoglycémiantes à courte durée d'action sont pris 20 à 30 minutes avant le repas afin d'améliorer la réponse précoce de l'insulinosécrétion et de limiter l'hyperglycémie postprandiale; les préparations à longue durée d'action peuvent être prises indépendamment des repas.

Glibenclamide

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise le matin (max. 15 mg p.j. en 2 prises)

DAONIL (Sanofi Belgium) GII

glibenclamide compr. (séc.) 100 x 5 mg	R/a O	16,81 €
--	-------	---------

Gliclazide

Posol. 40 à 320 mg p.j. en 1 à 2 prises; lib. modifiée: 30 à 120 mg p.j. en 1 prise le matin

GLICLAZIDE SANDOZ (Sandoz) GII

gliclazide compr. lib. modif. 60 x 30 mg	R/a O	8,53 €
180 x 30 mg	R/a O	14,43 €
compr. lib. modif. (séc.) 90 x 60 mg	R/a O	14,23 €
180 x 60 mg	R/a O	23,59 €

UNI DIAMICRON (Servier) GII

gliclazide compr. lib. modif. (séc.) 30 x 60 mg	R/a O	8,61 €
90 x 60 mg	R/a O	14,23 €

UNI GLICLAZIDE EG (EG) GII

gliclazide compr. lib. modif. (séc.) 90 x 60 mg	R/a O	13,78 €
180 x 60 mg	R/a O	22,83 €

Glimépiride

Posol. 1 à 4 mg (max. 6 mg) p.j. en 1 prise le matin

AMARYLLE (Sanofi Belgium) GII

glimépiride compr. (séc.) 30 x 2 mg	R/a O	7,64 €
30 x 3 mg	R/a O	9,13 €
30 x 4 mg	R/a O	10,63 €

GLIMEPIRIDE EG (EG) GII

glimépiride compr. (séc.) 90 x 2 mg	R/a O	13,11 €
90 x 3 mg	R/a O	17,12 €
90 x 4 mg	R/a O	21,32 €

GLIMEPIRIDE SANDOZ (Sandoz) GII

glimépiride compr. (séc.) 120 x 2 mg	R/a O	14,26 €
60 x 3 mg	R/a O	13,32 €
120 x 3 mg	R/a O	19,04 €
60 x 4 mg	R/a O	15,65 €
120 x 4 mg	R/a O	23,60 €

Glipizide

Posol. 2,5 à 15 mg p.j. en 1 à 2 prises (max. 30 mg p.j. en 2 prises)

La spécialité Minidiab® n'est plus commercialisée depuis novembre 2020.

Gliquidone

Posol. 15 à 45 mg (max. 90 mg) p.j. en 1 à 3 prises

GLURENORM (Menarini)

gliquidone compr. (séc.) 40 x 30 mg	R/a O	7,03 €
100 x 30 mg	R/a O	9,23 €

5.1.4. GLINIDES

Les glinides ont une structure différente de celle des sulfamidés hypoglycémiantes mais leur mécanisme d'action, la stimulation de la sécrétion d'insuline, est comparable.

Positionnement

– Voir 5.1.

– L'effet du répaglinide apparaît plus rapidement par rapport à celui des sulfamidés hypoglycémiantes et sa durée d'action est plus courte. Ceci entraîne parfois un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale, mais la pertinence clinique n'est pas claire.

– Il n'y a pas de données quant à leur effet sur les complications à long terme du diabète.

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2.

Contre-indications

– Acidocétose.

– Combinaison aux sulfamidés hypoglycémiantes.

– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Hypoglycémie.

– Prise de poids, troubles gastro-intestinaux.

– Réactions d'hypersensibilité cutanées.

– Rarement: élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs en cas d'association aux β -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA.
- Le répaglinide est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Répaglinide

Posol. 0,5 à 4 mg au début de chaque repas

NOVONORM (Nova Nordisk)

répaglinide compr.			
120 x 0,5 mg	R/a	⊖	11,42 €
120 x 1 mg	R/a	⊖	11,42 €
120 x 2 mg	R/a	⊖	11,42 €

REPAGLINIDE EG (EG)

répaglinide compr.			
270 x 0,5 mg	R/a	⊖	21,73 €
270 x 1 mg	R/a	⊖	21,73 €
270 x 2 mg	R/a	⊖	21,73 €

5.1.5. GLITAZONES

Les glitazones (syn. thiazolidinediones) diminuent la résistance à l'insuline au niveau musculo-squelettique ainsi que la production hépatique de glucose.

Positionnement

- Voir 5.1.
- La pioglitazone n'a qu'une place limitée en raison des effets indésirables possibles [voir Folia de mai 2013].

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque ou antécédents.
- Cancer de la vessie ou antécédents.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout en association avec d'autres antidiabétiques.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.
- Rétention hydrosodée, avec risque de déclencher ou d'aggraver une insuffisance cardiaque.

- Rarement: troubles de la fonction hépatique.
- Risque accru de fractures.
- Oedème maculaire.
- Risque légèrement accru de cancer vésical.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en cas d'utilisation concomitante d'insuline ou d'AINS.
- La pioglitazone est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Personnes âgées: compte tenu des risques liés à l'âge (en particulier le cancer de la vessie, les fractures et l'insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable.
- Chez les patients avec des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, la prudence est de rigueur: une instauration progressive du traitement, une adaptation lente de la dose et une surveillance étroite sont recommandées.
- La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante de pioglitazone et d'insuline ou d'AINS (risque accru d'insuffisance cardiaque).
- Il est recommandé de contrôler les enzymes hépatiques au début du traitement et à intervalles réguliers.
- Le dépistage de l'hématurie, dans le cadre de l'analyse urinaire de routine chez le patient diabétique, est indiqué en raison du risque de cancer vésical.

Pioglitazone

Posol. 15 à 30 mg p.j. en 1 prise

ACTOS (Takeda)

pioglitazone (chlorhydrate) compr.			
28 x 15 mg	R/a	○	23,45 €
98 x 15 mg	R/a	○	54,84 €
28 x 30 mg	R/a	○	33,31 €
98 x 30 mg	R/a	○	82,02 €

5.1.6. ANALOGUES DU GLP-1 (INCRÉTINOMIMÉTIQUES)

Le dulaglutide, l'exénatide, le liraglutide, le lixisénatide et le sémaglutide sont des analogues de l'hormone incrépine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); il s'agit d'une hormone intestinale qui assure le contrôle glycémique en ralentissant la

vidange gastrique, en diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas, et en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β .

Positionnement

– Voir 5.1.

– Les analogues du GLP-1 sont généralement utilisés en association à d'autres médicaments hypoglycémifiants. Contrairement à l'insuline, leur utilisation s'accompagne d'une diminution du poids corporel.

– Certains analogues du GLP-1 sont administrés une seule fois par semaine au lieu de chaque jour.

– Certains analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide, sémaglutide) ont un effet favorable sur le critère combiné mortalité CV, infarctus non mortel et AVC non mortel chez des patients avec des antécédents cardiovasculaires et dans une moindre mesure chez des patients sans antécédents cardiovasculaires [voir *Folia de février 2017* et *Folia de mai 2019*].

– Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, l'utilisation d'analogues du GLP-1 peut être envisagée chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).

– Certaines directives positionnent les analogues du GLP-1 comme une solution de première intention lorsque l'on envisage un traitement injectable dans le diabète de type 2 [voir *Folia de mai 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2 en association à d'autres antidiabétiques. Le dulaglutide, le liraglutide et le sémaglutide peuvent également être utilisés en monothérapie lorsque la metformine n'est pas tolérée ou contre-indiquée.

– Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

– Le liraglutide (à une dose journalière plus élevée) est aussi utilisé dans le contrôle du poids chez l'adulte obèse (en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique) (voir 20.2.2.).

Contre-indications

– Acidocétose.

Effets indésirables

– Réaction au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).

– Hypoglycémie, surtout en association à un sulfamidé hypoglycémifiant (ou à une insuline basale).

– Troubles gastro-intestinaux fréquents, risque légèrement accru de pancréatite et d'obstruction intestinale; lithiase biliaire.

– Exénatide: formation d'anticorps (la signification clinique n'est pas claire).

– Sémaglutide: augmentation possible du risque de rétinopathie diabétique.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

– L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

– Voir 5.1.

– Ralentissement de la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments.

Précautions particulières

– Une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant ou de l'insuline basale doit être envisagée en cas d'association, pour réduire le risque d'hypoglycémie.

– Prudence lors de la réduction de l'insuline: une diminution trop rapide de la dose est associée à un risque accru d'acidocétose dans le diabète de type 2.

– En raison de leurs effets indésirables gastro-intestinaux et en l'absence de données d'évaluation des analogues du GLP-1 chez des patients souffrant de gastroparésie diabétique ou autre affection gastro-intestinale sévère, il est préférable de ne pas les utiliser dans ces situations.

Administration et posologie

– Les analogues du GLP-1 sont administrés à dose fixe par voie sous-cutanée. Les formes à courte durée d'action sont administrées 1 à 2 x par jour, les formes à longue durée d'action 1 x par semaine.

Dulaglutide

Posol. 0,75 à 1,5 mg par semaine en 1 injection

TRULICITY (Eli Lilly)


dulaglutide (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
4 x 0,75 mg/0,5 ml	R/a!	○	102,49 €
4 x 1,5 mg/0,5 ml	R/a!	○	102,49 €

TRULICITY (Abacus)

dulaglutide (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
4 x 1,5 mg/0,5 ml	R/a!	○	102,49 €
(distribution parallèle)			

Exénatide

Posol. 10 à 20 µg p.j. en 2 injections s.c.; pour lib. prolongée, 2 mg par semaine en 1 injection s.c.

BYDUREON (AstraZeneca) 

exénatide (microsphères)
susp. inj. lib. prol. s.c. [stylo prérempli, BCise]
4 x 2 mg/0,85 ml R/a! O 90,11 €

BYETTA (AstraZeneca) 

exénatide
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
60 dos. 5 µg/1 dos. R/a! O 95,36 €
60 dos. 10 µg/1 dos. R/a! O 95,36 €

Liraglutide

Posol. 0,6 à 1,8 mg p.j. en 1 injection

VICTOZA (Novo Nordisk)

liraglutide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
2 x 3 ml 6 mg/1 ml R/a! O 96,83 €

Lixisénatide

Posol. 10 à 20 µg p.j. en 1 injection

LYXUMIA (Sanofi Belgium) 

lixisénatide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
1 x 14 dos. 10 µg/1 dos. R/a! O 42,85 €
2 x 14 dos. 20 µg/1 dos. R/a! O 74,21 €

Sémaglutide

Posol. 0,5 à 1 mg par semaine en 1 injection (dose initiale : 0,25 mg/sem. pendant 4 semaines)

OZEMPIC (Novo Nordisk) ▼

sémaglutide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
4 dos. 0,25 mg/1 dos. R/a! O 102,70 €
4 dos. 0,5 mg/1 dos. R/a! O 102,70 €
4 dos. 1 mg/1 dos. R/a! O 102,70 €

OZEMPIC (Abacus) ▼

sémaglutide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
4 dos. 0,25 mg/1 dos. R/a! O 102,70 €
4 dos. 0,5 mg/1 dos. R/ 102,34 €
(distribution parallèle)

5.1.7. GLIPTINES (INHIBITEURS DE LA DPP-4)

Les gliptines sont des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), une enzyme responsable de l'inactivation des hormones incrélines *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Le GLP-1 et le GIP sont des hormones intestinales qui assurent le contrôle glycémique, en ralentissant la vidange gastrique, en diminuant la sécrétion du glucagon par

les cellules α du pancréas et en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β .

Positionnement

– Voir 5.1.

– Les gliptines n'ont pas d'effet sur le poids corporel. Les seules données disponibles à propos de leur effet sur des complications du diabète sont issues d'études d'innocuité cardio-vasculaire qui n'ont pas montré d'augmentation ni de diminution du risque cardio-vasculaire [voir *Folia de novembre 2013*].

– Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, l'utilisation de gliptines peut être envisagée chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.

– Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

Contre-indications

– Acidocétose.

Effets indésirables

– Hypoglycémie en association à un sulfamidé hypoglycémiant ou l'insuline.
– Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, douleurs articulaires [voir *Folia de novembre 2015*].

– Rarement: pancréatite, obstruction intestinale.

– Possible augmentation du risque d'insuffisance cardiaque [voir *Folia de juillet 2020*].

– Alogliptine et vildagliptine: aussi rarement troubles hépatiques.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

– L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

– Voir 5.1.

– La vildagliptine (et probablement les autres gliptines également) augmente le risque d'angio-œdème en cas d'usage concomitant avec des IECA.

– La linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine sont des substrats de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– La saxagliptine et la sitagliptine sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières


- Une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant ou de l'insuline basale doit être envisagée en cas d'association avec une gliptine, pour réduire le risque d'hypoglycémie.
- Prudence en cas d'insuffisance cardiaque et antécédent de pancréatite.
- Contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.

Administration et posologie

- Les gliptines sont administrées par voie orale.

Alogliptine

Posol. 25 mg p.j. en 1 prise

VIPIDIA (Takeda) 

alogliptine (benzoate)			
compr. pellic.			
28 x 6,25 mg	R/a!	O	40,82 €
98 x 6,25 mg	R/a!	O	97,24 €
28 x 12,5 mg	R/a!	O	40,82 €
98 x 12,5 mg	R/a!	O	97,24 €
28 x 25 mg	R/a!	O	50,48 €
98 x 25 mg	R/a!	O	127,04 €

Linagliptine

Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

TRAJENTA (Boehringer Ingelheim)

linagliptine			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/a!	O	44,20 €
100 x 5 mg	R/a!	O	129,44 €

Saxagliptine


Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

ONGLYZA (AstraZeneca) 

saxagliptine (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
28 x 2,5 mg	R/	O	49,37 €
28 x 5 mg	R/a!	O	47,97 €
98 x 5 mg	R/a!	O	129,46 €

Sitagliptine

Posol. 100 mg p.j. en 1 prise

JANUVIA (MSD) 

sitagliptine (phosphate)			
compr. pellic.			
98 x 25 mg	R/a!	O	75,37 €
98 x 50 mg	R/a!	O	75,37 €
28 x 100 mg	R/a!	O	45,33 €
98 x 100 mg	R/a!	O	139,20 €

Vildagliptine

Posol. 100 mg p.j. en 2 prises

GALVUS (Novartis Pharma) 

vildagliptine			
compr.			
60 x 50 mg	R/a!	O	48,04 €
180 x 50 mg	R/a!	O	123,35 €

5.1.8. GLIFLOZINES (INHIBITEURS DU SGLT2)

Les gliflozines sont des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal. Leur effet hypoglycémiant repose sur une diminution de la réabsorption rénale du glucose provoquant ainsi une glycosurie.

Positionnement

- Voir 5.1.
- Les gliflozines entraînent une légère diminution du poids corporel, et sont associées à un faible risque d'hypoglycémie.
- Chez les patients diabétiques avec une macroangiopathie existante ou à haut risque cardio-vasculaire, des résultats encourageants sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires ont été rapportés avec la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine; le bénéfice en valeur absolue est limité [voir *Folia de février 2017*, *Folia d'avril 2017*, et *Folia de mai 2019*]. Il y a aussi une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
- Effet néphroprotecteur chez les patients ayant une altération de la filtration glomérulaire avec macroalbuminurie [voir *Folia d'octobre 2019*].
- Des études montrent un effet bénéfique de certaines gliflozines dans l'insuffisance cardiaque ou rénale, aussi bien chez des patients diabétiques que non-diabétiques [voir *Folia de février 2021*].

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.
- Dapagliflozine: aussi le diabète de type 1, en association à l'insuline.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

Contre-indications

- Acidocétose.

Effets indésirables

- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant, à un glinide ou à l'insuline.

– Fréquent: infections urinaires, candidose génitale.

– Polyurie, dysurie, déshydratation, hypotension.

– Insuffisance rénale aiguë.

– Risque accru d'acidocétose diabétique de présentation atypique (sans hyperglycémie majeure).

– Fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier (rare) [voir *Folia de septembre 2019*].

– Augmentation possible du risque de fractures. Il n'est pas clair s'il s'agit d'un effet direct sur la qualité osseuse ou d'un accroissement du risque de chute (conséquence d'une diminution du volume plasmatique).

– Canagliflozine et ertugliflozine: risque accru d'amputation au niveau des membres inférieurs [voir *Folia d'août 2017*].

– Dapagliflozine et empagliflozine: possibilité d'un risque accru de cancer de la vessie.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

– L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

– Voir 5.1.

– Augmentation de l'effet des thiazides et des diurétiques de l'anse.

– L'empagliflozine et la canagliflozine sont des substrats de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– L'efficacité hypoglycémiante des glioflazines diminue lorsque la clairance rénale de créatinine est inférieure à 60 ml/min.

– Il est nécessaire de contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite.

– Prudence chez les patients qui présentent un risque d'hypovolémie tels que les patients sous diurétiques ou les personnes âgées.

– En cas d'intervention chirurgicale majeure ou d'hospitalisation pour une maladie grave, il est recommandé d'interrompre temporairement les glioflazines jusqu'à ce que le patient se réalimente en raison du risque de déshydratation, de troubles électrolytiques et d'acidocétose diabétique.

Canagliflozine

Posol. 100 à 300 mg p.j. en 1 prise

INVOKANA (Mundipharma)  

canagliflozine compr. pellic.		
30 x 100 mg	R/a! O	61,51 €
90 x 100 mg	R/a! O	135,63 €
30 x 300 mg	R/a! O	88,36 €
90 x 300 mg	R/a! O	198,63 €

Dapagliflozine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

FORXIGA (AstraZeneca)  

dapagliflozine compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/	47,00 €
28 x 10 mg	R/a! O	46,32 €
98 x 10 mg	R/a! O	142,53 €

Empagliflozine



Posol. 10 à 25 mg p.j. en 1 prise

JARDIANCE (Boehringer Ingelheim)  

empagliflozine compr. pellic.		
30 x 10 mg	R/a! O	49,85 €
100 x 10 mg	R/a! O	147,44 €
30 x 25 mg	R/a! O	49,85 €
100 x 25 mg	R/a! O	147,44 €

Ertugliflozine

Posol. 5 à 15 mg p.j. en 1 prise

STEGLATRO (MSD)  

ertugliflozine (acide L-pyrroglutamique) compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/a! O	46,32 €
98 x 5 mg	R/a! O	142,53 €
28 x 15 mg	R/a! O	46,32 €
98 x 15 mg	R/a! O	142,53 €

5.1.9. ACARBOSE

L'acarbose inhibe les α -glucosidases au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et ralentit ainsi l'absorption des hydrates de carbone, ce qui provoque une atténuation de l'hyperglycémie postprandiale.

Positionnement

– Voir 5.1.

– Vu son efficacité limitée sur le contrôle glycémique et sa mauvaise tolérance, l'acarbose n'est plus que rarement utilisé, et seulement en association à d'autres hypoglycémifiants. Il n'est pas remboursé.

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2.

Contre-indications

– Maladies inflammatoires intestinales, occlusion intestinale.

– Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, l'acarbose est considéré comme «sûr» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux (fréquent), augmentation transitoire des enzymes hépatiques avec parfois hépatite.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

– L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.


Interactions

– Une diminution de l'absorption d'autres médicaments ne peut être exclue.

Précautions particulières

– En cas d'hypoglycémie provoquée par un médicament hypoglycémiant associé à l'acarbose, seule l'administration par voie orale de glucose (p.ex. sucre de raisin; pas le sucre de ménage) corrige l'hypoglycémie.

Posol. 150 à 300 mg p.j. en 3 prises

GLUCOBAY (Bayer) 

acarbose compr.		
120 x 50 mg	R/	26,48 €
compr. (séc.)		
60 x 100 mg	R/	19,85 €


5.1.10. ASSOCIATIONS

Le bénéfice possible en termes d'observance du traitement doit être mis en balance avec les possibilités limitées d'adaptation de la dose, et le risque d'effets indésirables.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 5.1.2. (metformine), 5.1.7. (glip-tines), 5.1.8. (gliflozines), 5.1.1. et 5.1.6..

Gliflozine + gliptine

STEGLUJAN (MSD) 

ertugliflozine (acide L-pyroglyutamique) 5 mg sitagliptine (phosphate) 100 mg compr. pellic.		
28	R/a!	78,82 €
98	R/a!	251,88 €
ertugliflozine (acide L-pyroglyutamique) 15 mg sitagliptine (phosphate) 100 mg compr. pellic.		
28	R/a!	78,82 €
98	R/a!	251,88 €

Gliflozine + metformine

SEGLUROMET (MSD) 

ertugliflozine (acide L-pyroglyutamique) 2,5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.		
56	R/a!	46,32 €
196	R/a!	142,53 €
ertugliflozine (acide L-pyroglyutamique) 7,5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.		
56	R/a!	46,32 €
196	R/a!	142,53 €

SYNJARDY (Boehringer Ingelheim) 

empagliflozine 5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.		
60	R/a!	49,85 €
200	R/a!	147,44 €
empagliflozine 5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.		
60	R/a!	49,85 €
200	R/a!	147,44 €
empagliflozine 12,5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.		
60	R/a!	49,85 €
200	R/a!	147,44 €
empagliflozine 12,5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.		
60	R/a!	49,85 €
200	R/a!	147,44 €

Posol. 10 à 25 mg (empagliflozine) p.j. en 2 prises

VOKANAMET (Mundipharma) 

canagliflozine 50 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.		
60	R/a!	61,51 €
180	R/a!	135,63 €
canagliflozine 50 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.		
60	R/a!	61,51 €
180	R/a!	135,63 €
canagliflozine 150 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.		
60	R/a!	88,36 €
180	R/a!	198,63 €
canagliflozine 150 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.		
60	R/a!	88,36 €
180	R/a!	198,63 €

Posol. 100 à 300 mg (canagliflozine) p.j. en 2 prises

XIGDUO (AstraZeneca) 

dapagliflozine 5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.		
56	R/a!	46,32 €
196	R/a!	142,53 €
dapagliflozine 5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.		
56	R/a!	46,32 €
196	R/a!	142,53 €


Posol. 10 mg (dapagliflozine) p.j. en 2 prises

Gliptine + metformine**EUCREAS (Novartis Pharma) **

vildagliptine 50 mg			
metformine, chlorhydrate 850 mg			
compr. pellic.			
60	R/a!	○	51,16 €
180	R/a!	○	127,52 €

vildagliptine 50 mg			
metformine, chlorhydrate 1 g			
compr. pellic.			
60	R/a!	○	51,16 €
180	R/a!	○	127,52 €


Posol. 100 mg (vildagliptine) p.j. en 2 prises

JANUMET (MSD) 

sitagliptine (phosphate) 50 mg			
metformine, chlorhydrate 850 mg			
compr. pellic.			
56	R/a!	○	51,13 €
196	R/a!	○	141,38 €

sitagliptine (phosphate) 50 mg			
metformine, chlorhydrate 1 g			
compr. pellic.			
56	R/a!	○	51,13 €
196	R/a!	○	141,38 €

Posol. 100 mg (sitagliptine) p.j. en 2 prises

JANUMET (Abacus) 

sitagliptine (phosphate) 50 mg			
metformine, chlorhydrate 850 mg			
compr. pellic.			
196	R/		140,98 €

sitagliptine (phosphate) 50 mg			
metformine, chlorhydrate 1 g			
compr. pellic.			
196	R/a!	○	141,38 €


Posol. 100 mg (sitagliptine) p.j. en 2 prises

JENTADUETO (Boehringer Ingelheim) 

linagliptine 2,5 mg			
metformine, chlorhydrate 850 mg			
compr. pellic.			
60	R/a!	○	45,55 €
180	R/a!	○	121,30 €

linagliptine 2,5 mg			
metformine, chlorhydrate 1 g			
compr. pellic.			
60	R/a!	○	45,55 €
180	R/a!	○	121,30 €


Posol. 5 mg (linagliptine) p.j. en 2 prises

KOMBOGLYZE (AstraZeneca) 

saxagliptine (chlorhydrate) 2,5 mg			
metformine, chlorhydrate 850 mg			
compr. pellic.			
56	R/a!	○	47,97 €
196	R/a!	○	129,46 €

saxagliptine (chlorhydrate) 2,5 mg			
metformine, chlorhydrate 1 g			
compr. pellic.			
56	R/a!	○	47,97 €
196	R/a!	○	129,46 €

Posol. 5 mg (saxagliptine) p.j. en 2 prises

VIPDOMET (Takeda) 

alogliptine (benzoate) 12,5 mg			
metformine, chlorhydrate 850 mg			
compr. pellic.			
56	R/a!	○	50,48 €

alogliptine (benzoate) 12,5 mg			
metformine, chlorhydrate 1 g			
compr. pellic.			
56	R/a!	○	50,48 €

Posol. 25 mg (alogliptine) p.j. en 2 prises

Insuline + analogues du GLP-1 (incrétinomimétique)**SULIQUA (Sanofi-Aventis) **

insuline glargine (biosynthétique) 100 U/1 ml			
lixisénatide (biosynthétique) 33 µg/1 ml			
sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]			
5 x 3 ml	R/a!	○	100,39 €

insuline glargine (biosynthétique) 100 U/1 ml			
lixisénatide (biosynthétique) 50 µg/1 ml			
sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]			
5 x 3 ml	R/a!	○	138,08 €

XULTOPHY (Novo Nordisk) 

insuline dégludec (biosynthétique) 100 U/1 ml			
liraglutide (biosynthétique) 3,6 mg/1 ml			
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
5 x 3 ml	R/a!	○	168,99 €

5.2. Pathologie de la thyroïde

Ce chapitre reprend:

- les hormones thyroïdiennes
- la thyrotropine alfa
- les antithyroïdiens
- l'iode.

5.2.1. HORMONES THYROÏDIENNES

La lévothyroxine (tétraiodothyronine ou T_4) est partiellement transformée dans le foie et dans d'autres tissus en liothyronine (triiodothyronine ou T_3).

La demi-vie de la T_4 est de 6 à 7 jours, et en cas de prises journalières, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après 6 à 8 semaines; l'effet peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Positionnement

– Le traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie est une indication bien documentée des hormones thyroïdiennes. Celles-ci sont également utilisées dans certains cas de goitre. Leur utilisation dans le traitement des nodules bénins est abandonnée.

– L'utilisation des hormones thyroïdiennes dans l'obésité et dans les cas d'aménorrhée ou de stérilité non liée à des troubles thyroïdiens n'a pas d'intérêt et est dangereuse en raison du risque de thyrotoxicose.

– L'administration d'hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique n'a pas d'intérêt avéré [voir *Folia de novembre 2017 et Folia de mars 2019*]. Elle se discute en cas de taux de TSH > 10 (ou de 20 mU/L chez les personnes âgées) ou en cas d'infertilité et de désir de grossesse. Il existe des recommandations spécifiques de traitement chez la femme enceinte.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie.
- Certaines formes de goitre euthyroïdien ou de nodules bénins (mais voir rubrique «Positionnement»).
- Prévention de la formation de nodules dans le lobe thyroïdien restant après thyroïdectomie partielle (traitement freinateur de la TSH).
- Prévention d'une récurrence après thyroïdectomie totale pour carcinome thyroïdien (traitement freinateur de la TSH).

– Maladie de Graves-Basedow, en association à des antithyroïdiens, pour maintenir l'euthyroïdie.

Contre-indications

- Thyrotoxicose non traitée.

Effets indésirables

– Thyrotoxicose, surtout en cas de doses trop élevées ou d'augmentation trop rapide de la dose: agitation, anxiété, insomnie, perte de poids, tremblements, hypertension, palpitations et troubles du rythme.

– Rarement: diminution de la densité osseuse en cas de traitement prolongé à dose élevée chez la femme ménopausée.

Grossesse

– Dès le début de la grossesse, une augmentation de la dose de lévothyroxine est recommandée chez les femmes présentant une hypothyroïdie (besoin accru d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse; risques pour la mère et l'enfant en cas de sous-dosage). Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne.

Interactions

– Diminution de l'absorption de la T_4 en cas de prise simultanée de fer, de calcium, d'antiacides, de résines échangeuses d'anions; un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises est indiqué; pour les produits laitiers et les produits à base de soja, un intervalle de 30 minutes entre les prises est indiqué.

– Diminution de l'absorption de la T_4 (en lien avec la modification du pH gastrique) en cas de traitement chronique par IPP.

– La lévothyroxine renforce l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K.

– La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques.

– L'amiodarone et la dexaméthasone bloquent partiellement la conversion de T_4 en T_3 .

– Les estrogènes par voie orale (entre autres contraceptifs oraux et substi-

tution hormonale) réduisent la biodisponibilité des formes de T_3 et T_4 libres.
 – Diminution des concentrations plasmatiques de T_4 en cas de traitement par des barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et certains inhibiteurs de la protéase virale.

Précautions particulières

– La lévothyroxine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.

– En cas d'hypothyroïdie sévère, d'affection cardiaque et chez les patients âgés, la prudence s'impose tout particulièrement: les hormones thyroïdiennes accélèrent le rythme cardiaque et augmentent la consommation d'oxygène du myocarde.

– L'initiation d'un traitement de lévothyroxine chez des patients diabétiques, peut nécessiter une augmentation des doses d'insuline ou d'antidiabétiques oraux.

Posologie

– La dose d'entretien habituelle de T_4 chez l'adulte est de 75 à 150 µg par jour. Celle-ci est déterminée en fonction de l'évolution clinique et des taux de TSH ou, en cas d'hypothyroïdie secondaire d'origine hypothalamique ou hypophysaire, de la T_4 libre.

– Chez les patients au-delà de 50 ans avec des antécédents cardiovasculaires, débiter le traitement par de faibles doses de T_4 (12,5 à 25 µg par jour); n'augmenter les doses que progressivement, surtout chez les personnes âgées.

– Dosage de la TSH, au plus tôt 6 semaines après chaque changement de dose, puis annuellement quand le traitement est stabilisé.

– Une seule prise journalière de T_4 suffit, à prendre à jeun 30 minutes avant le petit-déjeuner, sans autre médicament.

Lévothyroxine

Posol. voir rubrique «Posologie»

EUTHYROX (Merck) ▽

lévothyroxine, sodium
compr. disp. (séc.)

84 x 25 µg	R/b O	6,31 €
84 x 50 µg	R/b O	6,79 €
84 x 75 µg	R/b O	7,39 €
84 x 100 µg	R/b O	7,90 €
84 x 125 µg	R/b O	8,63 €
84 x 150 µg	R/b O	9,01 €
84 x 175 µg	R/b O	9,58 €
84 x 200 µg	R/b O	9,95 €

L-THYROXINE (Takeda) ▽

lévothyroxine, sodium
compr. disp. (séc.)

112 x 25 µg	R/b O	6,82 €
112 x 50 µg	R/b O	7,43 €
112 x 75 µg	R/b O	8,44 €
112 x 100 µg	R/b O	9,13 €
112 x 125 µg	R/b O	9,88 €
112 x 150 µg	R/b O	10,68 €
112 x 175 µg	R/b O	11,63 €
112 x 200 µg	R/b O	11,99 €

5.2.2. THYROTROPINE ALFA

Positionnement

– La thyrotropine alfa est une hormone thyrotrope recombinante, utilisée à des fins diagnostiques et thérapeutiques, entre autres en préparation à l'administration d'iode radioactif en cas de carcinome de la thyroïde.

THYROGEN (Sanofi Belgium)

thyrotropine alfa (biosynthétique)
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]
2 x 0,9 mg U.H.

[912 €]

5.2.3. ANTITHYROÏDIENS

Positionnement

– Les thioamides (syn. thiourées) représentent le traitement de base de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Graves-Basedow. Le thiamazole est le premier choix, sauf lors du premier trimestre de la grossesse.

– Les antithyroïdiens n'ont aucune utilité en cas d'adénome toxique ou de goitre multinodulaire toxique, sauf en préparation d'une (hémi)thyroïdectomie ou d'un traitement à l'iode-131. Ils n'ont pas de place dans la thyroïdite.

– Un β-bloquant, tel le propranolol, peut être indiqué pour atténuer les symptômes d'hyperthyroïdie et éviter les problèmes cardiaques; le propranolol inhibe en outre la conversion de T_4 en T_3 .

– Les antithyroïdiens sont aussi utilisés en prévention de l'hyperthyroïdie en cas d'administration de produits de contraste iodés chez des patients qui ont une hyperthyroïdie subclinique (indication non reprise dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

– Hyperthyroïdie due à la maladie de Graves-Basedow, surtout chez les patients de moins de 40 ans.

– Préparation à la strumectomie ou à un traitement par l'iode radioactif.

Contre-indications

– Thiamazol: insuffisance hépatique (RCP).

– Thiamazol: antécédent de pancréatite.

Effets indésirables

- Hypothyroïdie (réversible à l'arrêt du traitement), goitre.
- Rash, prurit, perte de cheveux, troubles gastro-intestinaux.
- Agranulocytose, le plus souvent au cours des trois premiers mois de traitement (réversible mais grave, voir la rubrique «Précautions particulières»).
- Rarement: hépatite grave et vasculite (risque plus élevé avec le propylthiouracile), arthrite.

Grossesse et allaitement

- La thyrotoxicose représente une menace sérieuse pour l'évolution normale de la grossesse.
- Avec le propylthiouracile et le thiamazol, des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie, goitre) peuvent survenir chez le nouveau-né (rare).
- Avec ces deux antithyroïdiens, un risque accru de tératogénéicité a été décrit; ce risque est plus élevé avec le thiamazol. **Le thiamazol est dès lors déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse.** Si un antithyroïdien s'avère nécessaire peu de temps avant la conception et durant le premier trimestre, le propylthiouracile est conseillé. Le thiamazol est cependant à préférer durant les deuxième et troisième trimestres étant donné le risque plus élevé d'hépatotoxicité chez la mère avec le propylthiouracile.
- **Pendant la grossesse, il est contre-indiqué d'associer la lévothyroxine avec un antithyroïdien.**

Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K consécutive au ralentissement de la métabolisation des facteurs de coagulation.

Précautions particulières

- Etant donné le risque d'agranulocytose, il faut avertir le patient qu'il doit signaler immédiatement tout épisode fébrile ou signe d'infection. Un contrôle hématologique hebdomadaire est nécessaire le premier mois et en cas d'infection.
- Souvent des hormones thyroïdiennes sont associées pour traiter une hypothyroïdie iatrogène ou une hypertrophie de la thyroïde suite à l'emploi d'antithyroïdiens.
- Il est important de contrôler l'hématologie et la fonction hépatique avant de débiter le traitement.

Posologie

- La posologie ci-dessous est celle du début du traitement. L'hyperthyroïdie sévère peut nécessiter une posologie plus élevée.
- Des doses élevées doivent être données aussi longtemps que les signes d'hyperthyroïdie persistent et que les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes sont élevées.
- Dans la maladie de Graves-Basedow, la dose est progressivement réduite en fonction des paramètres thyroïdiens jusqu'à une dose d'entretien qui est poursuivie au minimum 12 à 18 mois, jusqu'à la stabilisation clinique et biologique.

Propylthiouracile

Posol. 300 à 600 mg p.j. en 3 prises, ensuite diminuer progressivement

PROPYLTHIOURACILE (Takeda)

propylthiouracile
compr.
60 x 50 mg R/ 8,65 €

Thiamazol

Posol. 30 à 40 mg p.j. en 1 à 3 prises, ensuite diminuer progressivement

STRUMAZOL (Takeda)

thiamazol
compr. (séc.)
100 x 10 mg R/b O 9,35 €

5.2.4. IODE

Positionnement

- L'iode est parfois utilisé lors d'une crise thyrotoxique ou en préparation à une intervention chirurgicale.
- L'iode radioactif à faible activité (de l'ordre des microcuries) est utilisé à des fins diagnostiques. Il est utilisé à une activité élevée (de l'ordre des millicuries) dans le traitement de certaines formes d'hyperthyroïdie et de cancer thyroïdien.
- Pour la prévention des effets néfastes de l'iode radioactif sur la thyroïde en cas d'accident nucléaire, les autorités belges mettent des comprimés d'iodure de potassium à disposition des habitants des zones à risque [voir *Folia d'avril 2018*].

5.3. Hormones sexuelles

Sont repris dans ce chapitre:

- les estrogènes
- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes
- les progestatifs
- les androgènes et les stéroïdes anabolisants
- les antiandrogènes
- les analogues de la gonadoréline
- les antagonistes de la gonadoréline
- les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone.

Le chapitre 6. reprend les hormones sexuelles utilisées dans le cadre de la contraception (voir 6.2.), du traitement des plaintes liées à la ménopause et de la substitution hormonale (voir 6.3.), de la procréation assistée (voir 6.5.), et de la suppression de la lactation (voir 6.8.), de même que les progestatifs (voir 6.6.) et les anti-progestatifs (voir 6.7.). Les inhibiteurs de l'aromatase sont discutés au point 13.5.2.

5.3.1. ESTROGÈNES

Les estrogènes sont utilisés dans le cadre de la substitution hormonale et du traitement des plaintes liées à la ménopause (voir 6.3.), de la contraception (voir 6.2.) et en préparation au transfert d'embryon (voir 6.5.). Les estrogènes naturels (estradiol, estrone et estriol) subissent, après administration orale, un important effet de premier passage hépatique. Ceci peut être évité par une administration parentérale (vaginale, transdermique ou intramusculaire); des esters à longue durée d'action sont utilisés par voie intramusculaire. L'éthinylestradiol est un dérivé synthétique qui subit un effet de premier passage hépatique moins important; il est principalement utilisé dans les contraceptifs estroprogestatifs (voir 6.2.).

5.3.2. MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTORS AUX ESTROGÈNES

Ces médicaments exercent, suivant les tissus, des effets agonistes ou antagonistes sur les récepteurs aux estrogènes. Le clomifène et le tamoxifène étaient auparavant appelés «antiestrogènes». Le clomifène est repris avec les médicaments utilisés dans le cadre de la procréation assistée (voir 6.5.), le bazédoxifène et le raloxifène avec les médicaments contre l'ostéoporose (voir 9.5.3.), le tamoxifène et le fulvestrant avec les médicaments anti-tumoraux (voir 13.5.).

5.3.3. PROGESTATIFS

Les progestatifs sont utilisés dans le cadre de la contraception (voir 6.2.), de la substitution hormonale (voir 6.3.) et dans diverses indications gynécologiques (voir 6.6.).

5.3.4. ANDROGÈNES ET STÉROÏDES ANABOLISANTS

Positionnement

- Pour la nandrolone, l'effet anabolisant est plus prononcé que l'effet androgénique. L'utilisation de la nandrolone en cas de cachexie ou en période postopératoire est discutable.
- Il n'y a pas d'arguments pour recommander une supplémentation en testostérone chez des hommes âgés de plus de 65 ans avec un faible taux de testostérone en l'absence de symptômes hypogonadiques. Il faut aussi tenir compte de l'augmentation possible du risque cardio-vasculaire avec la testostérone [voir *Folia de juillet 2017*]. Il n'y a plus de forme orale de testostérone sur le marché en Belgique.
- Dysphorie de genre avec désir de masculinisation (indication non reprise dans le RCP).
- En ce qui concerne la déhydroépiandrosterone (DHEA), non disponible comme spécialité en Belgique, on ne dispose que de données limitées chez les femmes atteintes d'une insuffisance surrénale (maladie d'Addison) ou d'une insuffisance hypophysaire. L'utilisation de DHEA en tant que médicament anti-âge n'est pas indiquée [voir *Folia de février 2008*].

Indications (synthèse du RCP)

- Androgènes
 - Traitement de substitution dans l'hypogonadisme primaire ou secondaire masculin.
 - Hypopituitarisme.
 - Retard de croissance et de développement en cas de retard pubertaire.
 - Dysfonction érectile par déficience androgénique.
- Anabolisants (nandrolone)
 - Bilan azoté négatif, p.ex. après des maladies débilitantes, des traumatismes, des interventions chirurgicales: indication discutable.

Contre-indications**- Grossesse et allaitement.**

- Carcinome de la prostate.
- Tumeurs hépatiques ou antécédents (RCP).

Effets indésirables

- Action virilisante chez la femme et le sujet prépubère, en fonction de la préparation et de la dose utilisées, parfois déjà avec des doses très faibles.
- Augmentation de la libido, priapisme.
- Atrophie testiculaire, anomalies du sperme, gynécomastie.
- Rétention hydrosodée, hypercalcémie, dyslipidémie, troubles hépatiques (rarement avec ictère cholestatique).
- Érythrocytose augmentant la viscosité sanguine, ce qui comporte un risque de complications thromboemboliques artérielles ou veineuses, surtout chez les personnes à risque (personnes âgées, patients souffrant d'apnée du sommeil) et en cas de doses supra-physiologiques.
- Augmentation du volume de la prostate, suspicion d'un effet défavorable sur la progression du cancer de la prostate.
- Fermeture prématurée des cartilages de conjugaison chez l'enfant, avec arrêt de la croissance.
- Avec les formes cutanées: réactions locales (entre autres érythème, prurit) au site d'application.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- La testostérone est un substrat de CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prudence s'impose si la rétention hydrosodée constitue un risque.
- Prudence chez les patients présentant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une polycythémie ou une hypertension non contrôlée.
- Lors d'un traitement prolongé, un contrôle sanguin régulier des taux d'hématocrite et de PSA s'impose.
- Avec les formes cutanées: risque de contamination androgénique en cas de contact cutané avec une tierce personne [voir Folia de juin 2011].

Administration et posologie

- Les androgènes et les stéroïdes anabolisants sont utilisés par voie cutanée (sous forme de gel), par voie intramusculaire sous forme d'esters à action prolongée ou par voie orale. La biodisponibilité après administration par voie orale est faible. Les concentrations systémiques obtenues après administration par voie cutanée sont variables.
- Seule la posologie usuelle de substitution dans l'hypogonadisme est mentionnée ci-dessous.

Mestérolone

PROVIRON (Bayer) [Ⓢ]

mestérolone compr.			
20 x 25 mg	R/		4,63 €
Posol. 50 à 75 mg p.j. en 2 à 3 prises			

Nandrolone

DECA-DURABOLIN (Aspen) [Ⓢ]

nandrolone, décanoate sol. inj. i.m. [amp.]			
1 x 25 mg/1 ml	R/		4,72 €
Posol. - (médicament à déconseiller)			

Testostérone

La testostérone à administration orale est retirée du marché depuis octobre 2020.

<i>Posol.</i>
- voie transdermique: 20 à 80 mg p.j. en 1 application
- injection i.m.: selon la forme pharmaceutique (voir sous les spécialités)

ANDROGEL (Besins) [Ⓢ]

testostérone gel transderm. (pompe doseuse)			
88 g 16,2 mg/1 g	R/		59,81 €
(1,25 g gel = 1 pression = 20,25 mg)			

NEBIDO (Bayer) [Ⓢ] ▽

testostérone, undécanoate sol. inj. i.m. [flac.]			
1 x 1 g/4 ml	R/		116,20 €
Posol. traitement d'entretien: 1 flacon toutes les 10 à 14 semaines			

SUSTANON 250 (Aspen) Ⓢ

testostérone, décanoate 100 mg/1 ml		
testostérone, isocaproate 60 mg/1 ml		
testostérone, phénylpropionate 60 mg/1 ml		
testostérone, propionate 30 mg/1 ml		
sol. inj. i.m. [amp.]	R/! Ⓢ	10,56 €
1 x 1 ml		

Posol. 1 amp. toutes les 3 semaines

TESTARZON (Ferring) Ⓢ

testostérone		
gel transderm. (pompe doseuse)		
85,5 g 20 mg/1 g	R/	51,16 €
(1,15 g gel = 1 pression = 23 mg)		

5.3.5. ANTIANDROGÈNES

Le bicalutamide, la cyprotérone, l'enzalutamide et le flutamide sont des antagonistes au niveau des récepteurs aux androgènes. L'abiratérone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes.

L'abiratérone, le bicalutamide, l'enzalutamide et le flutamide sont exclusivement utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et sont discutés avec les médicaments antitumoraux (voir 13.5.3.).

Positionnement

– L'association fixe de cyprotérone + éthinylestradiol est proposée dans les situations suivantes:

- hirsutisme marqué chez les femmes en âge de procréer, après exclusion d'une tumeur androgénosécrétante.
- acné androgénique résistant au traitement chez les femmes en âge de procréer. Il existe peu de preuves que cette association soit plus efficace dans l'acné que les contraceptifs classiques, et le risque thromboembolique est plus élevé qu'avec les contraceptifs de deuxième génération.
- Comme contraceptif, cette association ne peut être envisagée qu'en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire au traitement [voir *Folia de juillet 2013*].

– L'association fixe de cyprotérone + estradiol est utilisée dans le traitement symptomatique des plaintes liées à la ménopause (voir 6.3.4.).

– Les antiandrogènes sont utilisés (généralement en association à un analogue de la gonadoréline) en cas de carcinome prostatique inopérable ou métastaté (voir 13.5.3.).

Indications (synthèse du RCP)

- Cyprotérone
 - Homme: hypersexualité, carcinome prostatique, personnes transgenres.
 - Femme: hyperandrogénisme. Association à l'éthinylestradiol : acné

modérée à sévère (mais voir «Positionnement»).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Tumeurs malignes (à l'exception du carcinome prostatique).
- Méningiome ou antécédents.
- Diabète difficile à contrôler.
- Thromboembolie artérielle ou veineuse, ou antécédents.
- Dépression.
- Insuffisance hépatique, tumeurs du foie (RCP).

Effets indésirables

- Anomalies du sperme, hyperprolactinémie, gynécomastie avec parfois galactorrhée, diminution de la libido, bouffées de chaleur.
- Neurasthénie, dépression, céphalées, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.
- Thromboembolie veineuse, surtout en association à l'éthinylestradiol.
- En cas d'utilisation chronique, diminution de la densité osseuse, élévation de la glycémie.
- Méningiome en cas d'utilisation prolongée ou de doses élevées, tumeurs hépatiques.

Grossesse et allaitement

– **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

– Cyprotérone: la consommation excessive d'alcool diminue les effets antiandrogéniques exercés en cas d'hypersexualité.

Précautions particulières

– En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie).

Cyprotérone**ANDROCUR (Bayer)**

cyprotérone, acétate		
compr. (séc.)		
45 x 10 mg	R/	20,08 €
50 x 50 mg	R/! Ⓢ Ⓢ	24,05 €

Cyprotérone + éthinylestradiol**CLAUDIA (Sandoz) ▽**

cyprotérone, acétate 2 mg		
éthinylestradiol 0,035 mg		
compr. enr.		
3 x 21	R/cx Ⓢ	13,05 €
6 x 21	R/cx Ⓢ	18,54 €

DAHPNE (Ceres) ▽

cyprotérone, acétate 2 mg éthinyloestradiol 0,035 mg compr. enr.		
3 x 21	R/cx ⊖	13,65 €
6 x 21	R/cx ⊖	19,44 €
13 x 21	R/cx ⊖	34,05 €

DAHPNE CONTINU (Ceres) ▽

phase I		
cyprotérone, acétate 2 mg éthinyloestradiol 0,035 mg compr. enr. (21)		
phase II		
placebo compr. (7)		
3 x 28 (21+7)	R/cx ⊖	13,65 €
6 x 28 (21+7)	R/cx ⊖	19,44 €
13 x 28 (21+7)	R/cx ⊖	34,05 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)		

DIANE (Bayer) ▽

cyprotérone, acétate 2 mg éthinyloestradiol 0,035 mg compr. enr.		
3 x 21	R/	24,02 €
6 x 21	R/	26,00 €

ELISAMYLAN (Mylan) ▽

cyprotérone, acétate 2 mg éthinyloestradiol 0,035 mg compr. enr.		
3 x 21	R/cx ⊖	13,13 €
6 x 21	R/cx ⊖	19,57 €

5.3.6. ANALOGUES DE LA GONADORÉLINE

La gonadoréline, également appelée LHRH, LRH, LRF, ou GnRH, est responsable de la synthèse, du stockage et de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH. La buséreléline, la goséreléline, la leuproréline et la triptoréline sont des analogues synthétiques de la gonadoréline avec des effets agonistes sur les récepteurs LHRH. Ils entraînent une stimulation initiale de la sécrétion des gonadotrophines suivie, en cas d'utilisation chronique, d'une inhibition. La buséreléline n'est plus disponible depuis avril 2020.

Indications (synthèse du RCP)

- Buséreléline
 - Stimulation ovarienne, en préparation à une FIV.
 - Endométriose et fibromes utérins.
- Goséreléline
 - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
 - Traitement du cancer du sein hormonodépendant avancé chez les femmes pré- et périménopausées.
 - Suppression ovarienne (en association avec le tamoxifène ou l'exémestane) chez la femme jeune présentant un cancer du sein à haut risque de récidive.
 - Endométriose et fibromes utérins.
- Leuproréline

- Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.

- Triptoréline
 - Stimulation ovarienne en préparation à une FIV.
 - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
 - Endométriose et fibromes utérins.
 - Puberté précoce.
 - Hypersexualité chez l'homme.
 - Inhibition de la puberté chez les adolescents atteints de dysphorie de genre (indication non reprise dans le RCP).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement**, saignements vaginaux inexplicables.
- Buséreléline: aussi tumeurs hormonodépendantes.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Kystes ovariens suite à une stimulation de la sécrétion des gonadotrophines au début du traitement; en injection pulsatile, ce risque est faible.
- Symptômes d'une carence en œstrogènes (bouffées de chaleur, troubles de la libido, atrophie vaginale) ou en androgènes (bouffées de chaleur, troubles de l'érection).
- En cas d'utilisation chronique: diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture et élévation de la cholestérolémie et de la glycémie.

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie) et la densité minérale osseuse.

Buséreléline

La spécialité Suprefact® n'est plus commercialisée depuis avril 2020.

Goséreléline**ZOLADEX (AstraZeneca) Ⓣ**

goséreléline (acétate)		
implant s.c. [pistolet pour implant]		
1 x 3,6 mg	R/a! ⊖	128,24 €
implant s.c. L.A. [pistolet pour implant]		
1 x 10,8 mg	R/a! ⊖	315,00 €

ZOLADEX (PI-Pharma) Ⓣ

goséreléline (acétate)		
implant s.c. [pistolet pour implant]		
1 x 3,6 mg	R/a! ⊖	128,24 €
implant s.c. L.A. [pistolet pour implant]		
1 x 10,8 mg	R/a! ⊖	315,00 €
(importation parallèle)		

Leuproréline

DEPO-ELIGARD (Astellas) Ⓣ ▽

leuproréline, acétate	
sol. inj. lib. prol. (pdr + solv.) s.c.	
	[2x ser. préremplie]
1 x 7,5 mg + solv.	R/a! O 90,55 €
1 x 22,5 mg + solv.	R/a! O 182,71 €
1 x 45 mg + solv.	R/a! O 355,90 €

Triptoréline

DECAPEPTYL (Ipsen) Ⓣ

triptoréline	
susp. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + amp.]	
7 x 0,1 mg + 1 ml solv. R/	42,14 €
triptoréline (acétate)	
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. SR	
	[flac. + amp.]
1 x 3,75 mg + 2 ml solv.	R/a!b! O 112,25 €
triptoréline (pamoate)	
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m./s.c. SR	
	[flac. + amp.]
1 x 11,25 mg + 2 ml solv.	R/a!b! O 260,04 €
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. SR	
	[flac. + amp.]
1 x 22,5 mg + 2 ml solv.	R/a! O 469,76 €

GONAPEPTYL (Ferring) Ⓣ

triptoréline (acétate)	
sol. inj. s.c. Daily [ser. préremplie]	
7 x 0,1 mg/1 ml	R/ 42,14 €

SALVACYL (Ipsen) Ⓣ

triptoréline (embonate)	
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m./s.c.	
	[flac. + amp.]
1 x 11,25 mg + 2 ml solv.	R/a! O 267,42 €

5.3.7. ANTAGONISTES DE LA GONADORELINE

Les antagonistes de la gonadoreline inhibent la sécrétion des gonadotrophines sans stimulation initiale.

Indications (synthèse du RCP)

– Dégarélix: cancer prostatique hormono-dépendant avancé.
– Cétrorélix et ganirélix: dans le cadre de la procréation assistée (voir 6.5.).

Contre-indications

– Grossesse et allaitement.
– Cétrorélix: insuffisance rénale sévère (RCP).
– Ganirélix: insuffisance rénale; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Réactions au site d'injection.
– Troubles gastro-intestinaux.

– Bouffées de chaleur, prise de poids, troubles de la libido.
– Dégarélix (utilisation chronique): diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie et problèmes cardio-vasculaires.

Grossesse et allaitement

– La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Précautions particulières

– En cas de traitement prolongé, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie) et (pour dégarélix) la densité minérale osseuse.

Cétrorélix

CETROTIDE (Merck) Ⓣ(D)

cétrorélix (acétate)	
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]	
1 x 0,25 mg + 1 ml solv.	R/ 53,55 €
7 x 0,25 mg + 1 ml solv.	R/ 259,49 €

Dégarélix

FIRMAGON (Ferring)

dégarélix (acétate)	
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]	
1 x 80 mg + 4 ml solv.	R/a! O 142,40 €
2 x 120 mg + 3 ml solv.	R/a! O 251,36 €

Ganirélix

ORGALUTRAN (MSD) Ⓣ(D)

ganirélix	
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]	
1 x 0,25 mg/0,5 ml	R/ 50,34 €
5 x 0,25 mg/0,5 ml	R/ 210,85 €

5.3.8. MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS DE LA PROGESTÉRONÉ

L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestéroné. La spécialité utilisée dans le cadre du traitement des fibromes utérins a été retirée du marché en mars 2020 en raison de cas d'atteintes hépatiques graves. L'usage dans la contraception d'urgence reste possible, voir 6.2.4.

5.4. Corticostéroïdes

Ce chapitre reprend les corticostéroïdes administrés par voie systémique ou *in situ* (p.ex. par voie intra-articulaire). Les corticostéroïdes utilisés dans les affections inflammatoires de l'intestin sont repris dans le chapitre 3.7.1., les corticostéroïdes inhalés sont repris dans le chapitre 4. *Système respiratoire*, les préparations à usage dermatologique dans le chapitre 15. *Dermatologie*, les préparations à usage ophtalmologique dans le chapitre 16. *Ophthalmologie* et les préparations à usage ORL dans le chapitre 17. *Oto-Rhino-Laryngologie*.

Positionnement

- Les indications des corticostéroïdes sont vastes, mais dans la plupart des cas, ils ne représentent qu'un aspect de la prise en charge.
- Compte tenu des nombreux effets indésirables possibles, on utilise si possible de faibles doses pendant une courte période, ou des préparations locales ou inhalées.
- Les corticostéroïdes disponibles diffèrent entre eux par leur activité par unité de poids, leur effet minéralocorticoïde et leur durée d'action (*voir la rubrique «Posologie»*).
- Tous les corticostéroïdes exercent de manière plus ou moins prononcée des effets glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. L'activité minéralocorticoïde de l'hydrocortisone est la plus prononcée; celle de la prednisolone et de la prednisone est plus faible, et celle des autres produits synthétiques est encore moindre. En cas d'insuffisance surrénale un effet minéralocorticoïde suffisant est nécessaire. C'est la raison pour laquelle on associe souvent un minéralocorticoïde (fludrocortisone, prescription magistrale, voir FTM) à l'hydrocortisone en cas de traitement de substitution dans l'insuffisance surrénale.
- Dans ce Répertoire, le terme «corticostéroïdes» est systématiquement utilisé, même si l'effet est surtout glucocorticoïde.
- La durée d'action des corticostéroïdes de synthèse est plus longue que celle de l'hydrocortisone.
- La dexaméthasone est indiquée pour inhiber la sécrétion cortico-surrénale à des fins diagnostiques et dans le syndrome adrénogénital chez l'adulte. Il n'y a plus de spécialité à base de dexaméthasone à usage oral, mais elle peut être prescrite en magistrale.
- Les corticostéroïdes (la plupart des données concernant la dexaméthasone) réduisent le risque de décès chez les patients COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène, et sont recommandés chez ces patients. Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés chez les patients COVID-19 non gravement malades (ambulatoires ou hospitalisés) en raison d'un effet potentiellement néfaste. Les patients atteints d'une forme non grave de COVID-19 qui sont déjà traités avec des corticostéroïdes systémiques (p.ex. en raison d'une exacerbation de BPCO ou de maladies auto-immunes chroniques) doivent toutefois poursuivre leur traitement. Les corticostéroïdes n'ont pas de place dans les troubles du goût et de l'odorat liés à la COVID-19 [*voir Folia novembre 2020 en Folia de décembre 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

- Affections auto-immunes ou inflammatoires en rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie, néphrologie.
- Asthme bronchique sévère, faux croup.
- Réactions allergiques aiguës: maladie sérique, œdème angioneurotique, choc anaphylactique.
- Traitement adjuvant en oncologie.
- Immunosuppression après transplantation.
- Traitement adjuvant en cas d'infections pouvant être fatales et de septicémie.
- Hydrocortisone: substitution en cas d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire.

Contre-indications

- Infections systémiques non traitées (tuberculose et autres infections bactériennes; infections virales (p.ex. herpès), parasitaires ou mycosiques), sauf comme traitement adjuvant en cas d'infection menaçant le pronostic vital.

Effets indésirables

- Les effets indésirables dépendent de la voie d'administration, de la dose, de la durée d'action et de la durée du traitement, et varient d'un patient à l'autre.
- En cas d'administration systémique, les effets indésirables sont fréquents et parfois graves, surtout quand les doses physiologiques journalières (20 à 30 mg d'hydrocortisone ou l'équivalent) sont dépassées de façon prolongée.
- Rétention hydrosodée, parfois responsable d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque congestive; la gravité de ces effets dépend de l'activité minéralocorticoïde de la substance utilisée (voir la rubrique «Positionnement»), perte de potassium avec faiblesse musculaire et arythmies.
- Syndrome de Cushing avec prise de poids, faciès lunaire, acné, atrophie et fragilité cutanées, vergetures et atrophie musculaire.
- Euphorie, agitation, insomnie, réactions psychotiques, dépression.
- Myopathie, surtout chez les enfants et les personnes âgées, et en cas de doses élevées.
- Hyperglycémie, avec parfois apparition d'un diabète ou augmentation du besoin en insuline.
- Résistance amoindrie aux infections et plus spécialement aux infections à *Mycobacterium tuberculosis*, à *Candida albicans* et aux infections virales; en outre, les symptômes cliniques de l'infection peuvent être masqués.
- Ostéoporose avec fractures éventuelles, surtout en cas de traitement prolongé avec des doses journalières équivalentes à au moins 7,5 mg de prednisolone; la perte osseuse est la plus importante pendant les six premiers mois du traitement [voir la Fiche de transparence «Traitement médicamenteux de l'ostéoporose» et Folia de février 2008].
- Cataracte, glaucome [voir Folia d'avril 2006].
- Insuffisance surrénale secondaire pouvant se manifester à l'arrêt du traitement mais parfois aussi des mois plus tard, dans une situation de stress (infection, traumatisme ou chirurgie). L'insuffisance est généralement réversible mais elle peut persister pendant plusieurs mois.
- Arrêt de la croissance staturale en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant.
- Rarement: ostéonécrose aseptique, notamment au niveau de la tête fémorale, ruptures des tendons.
- Injection intra-articulaire: contamination bactérienne; il existe des données controversées concernant la possibilité de lésions articulaires.
- Injection épidurale: troubles visuels, paralysie et AVC (rare).

Grossesse et allaitement

- **Suspicion d'une tératogénéicité (fente labiale et palatine), surtout en cas de doses élevées.**
- **Retard de croissance intra-utérin en cas d'utilisation prolongée, surtout à doses élevées.**
- **Insuffisance surrénale chez le nouveau-né dont la mère a été traitée pendant la grossesse par des doses élevées de corticostéroïdes.**
- Chez les femmes présentant une insuffisance surrénale ou une hyperplasie congénitale des surrénales, le traitement existant par des corticostéroïdes doit certainement être poursuivi pendant la grossesse.
- En cas de risque d'accouchement prématuré, des corticostéroïdes sont instaurés pour stimuler la maturation pulmonaire chez le fœtus.

Interactions

- Risque accru de rupture tendineuse due aux quinolones.
- Risque accru d'ulcérations gastro-intestinales dues aux AINS.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K en cas d'association à des corticostéroïdes à haute dose.
- Perturbation du contrôle glycémique obtenu par les antidiabétiques.
- Augmentation du risque d'hypokaliémie en cas d'association à d'autres médicaments provoquant une hypokaliémie (p.ex. diurétique augmentant la perte de potassium).
- Les corticostéroïdes (sauf la bécloéthasone) sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec p.ex. risque accru d'effets systémiques en cas d'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 [voir Folia de décembre 2013]. La dexaméthasone, la méthylprednisolone et la prednisone sont de plus des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Etant donné les effets indésirables des corticostéroïdes, les doses doivent être les plus faibles possible et la durée de traitement la plus courte possible.
- La prudence s'impose surtout chez les patients atteints d'obésité, de diabète, d'ostéoporose, d'une hypertension sévère, d'insuffisance cardiaque et d'antécédents psychiatriques.
- Après un traitement prolongé par des corticostéroïdes ou à doses élevées, il est indispensable de réduire progressivement la dose et une reprise de corticostéroïdes ou une augmentation temporaire de la dose de corticostéroïdes s'impose en cas de stress ou d'intervention chirurgicale. En général, la réduction graduelle n'est pas nécessaire après un traitement de moins de 3 semaines à des doses de < 40 mg de prednisolone ou équivalent.
- Etant donné que les corticostéroïdes augmentent le risque d'infections, il est recommandé de vacciner, p.ex. contre l'influenza, les patients à risque. Les vaccins vivants sont toutefois contre-indiqués chez les patients traités avec des corticostéroïdes.
- Des effets indésirables systémiques sont fréquents en cas d'utilisations répétées *in situ* (p.ex. intra-articulaires) et peuvent également survenir en cas d'application prolongée de doses élevées de corticostéroïdes au niveau de la peau ou des muqueuses, et en cas d'inhalation (voir 4.1., 15. *Dermatologie*, 16. *Ophthalmologie* et 17. *Oto-Rhino-Laryngologie*).

Posologie

- La posologie des corticostéroïdes diffère d'une indication à l'autre et en fonction de la sévérité de la maladie. En fonction de l'évolution, la dose est diminuée progressivement jusqu'à la plus faible dose possible.
- Pour le traitement de substitution, on donne généralement 15 à 25 mg d'hydrocortisone par jour en 2 à 3 prises; dans les situations de stress, des doses plus élevées sont indiquées.
- Pour obtenir un effet immunosuppresseur, on utilise des doses élevées, jusqu'à 40 à 60 mg de prednisolone par jour. On essaiera de diminuer le plus vite possible la dose pour aboutir à la dose d'entretien la plus faible possible.
- L'effet anti-inflammatoire est déjà obtenu avec des doses faibles de l'ordre de 5 à 10 mg de prednisolone (ou équivalent) par jour.
- L'activité anti-inflammatoire de 20 mg d'hydrocortisone par voie systémique est à peu près équivalente à celle obtenue avec
 - 5 mg de prednisone ou de prednisolone
 - 4 mg de méthylprednisolone ou de triamcinolone
 - 0,75 mg de bétaméthasone ou de dexaméthasone.
- Dans la mesure du possible, la dose journalière est prise en une fois, sauf dans le cadre d'une substitution. La plupart des préparations sont prises le matin, ce qui respecte mieux le rythme circadien de la cortisolémie et provoque ainsi une inhibition moins marquée de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.
- L'administration un jour sur deux («*alternate-day therapy*») diminue le risque d'insuffisance surrénale et de problèmes de croissance chez l'enfant; dans certaines affections nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes, on perd cependant, avec un tel schéma, l'effet voulu le jour où le corticostéroïde n'est pas administré.
- Les préparations injectables ont en général une voie d'administration déterminée, p.ex. intraveineuse, intramusculaire, intra-articulaire. Il est indispensable de respecter scrupuleusement la voie d'administration indiquée.
- Certaines préparations injectables sont des préparations dépôt (mentionné au niveau de la spécialité comme «libération prolongée»); la posologie de ces préparations n'est pas établie, et les risques d'effets secondaires sont plus nombreux. Elles sont souvent utilisées pour traiter des inflammations locales *in situ* (intra-articulaires, tissus mous). Leur usage dans des indications plus systémiques comme le rhume des foins ou l'allergie au soleil est à déconseiller vu le rapport bénéfice/risque défavorable.

5.4.1. BÉCLOMÉTASONE

La béclométasone est utilisée par voie orale dans la colite ulcéreuse (voir 3.7.), en inhalation dans le bronchospasme (voir 4.1.) et par voie nasale dans la rhinite allergique (voir 17.3.2.3.).

5.4.2. BÉTAMÉTHASONE**CELESTONE (MSD) ⑩**

bétaméthasone gts sol.			
30 ml 0,5 mg/1 ml	R/b	○	6,70 €
bétaméthasone, acétate 3 mg/1 ml			
bétaméthasone, phosphate sodique 4 mg/1 ml			
susp. inj. lib. prol. i.m./i.derm./i.artic./i.lés./i.burs./			
1 x 1 ml	R/b	○	8,02 €
			p.artic. Chronodose [flac.]

DIPROPHOS (MSD) ⑩

bétaméthasone (dipropionate) 5 mg/1 ml			
bétaméthasone (phosphate sodique) 2 mg/1 ml			
susp. inj. lib. prol. i.m./i.derm./i.artic./i.lés./i.burs./			
1 x 1 ml	R/b	○	8,09 €
susp. inj. lib. prol. i.m./i.derm./i.artic./i.lés./i.burs./			
1 x 1 ml	R/b	○	8,09 €
			p.artic. [ser. préremplie]
bétaméthasone (dipropionate) 10 mg/2 ml			
bétaméthasone (phosphate sodique) 4 mg/2 ml			
susp. inj. lib. prol. i.m./i.derm./i.artic./i.lés./i.burs./			
1 x 2 ml	R/b	○	10,03 €
			p.artic. [amp.]

5.4.3. BUDÉSONIDE

Le budésonide est utilisé par voie orale ou rectale dans des affections inflammatoires de l'intestin (voir 3.7.), en inhalation dans le bronchospasme (voir 4.1.) et par voie nasale dans la rhinite allergique (voir 17.3.).

5.4.4. DEXAMÉTHASONE**AACIDEXAM (Aspen) ⑩**

dexaméthasone, phosphate sodique			
sol. inj./instill. i.m./i.v./i.artic./i.lés./i.burs./rect. [amp.]			
10 x 5 mg/1 ml	R/b	○	19,89 €

5.4.5. HYDROCORTISONE

L'hydrocortisone (cortisol), le cortico-stéroïde endogène, exerce une activité minéralocorticoïde manifeste, et est surtout indiquée dans le traitement de substitution de l'insuffisance surrénale.

HYDROCORTISONE (BePharBel) ⑩

hydrocortisone			
compr. (séc.)			
20 x 20 mg	R/b	⊖	10,57 €

SOLU-CORTEF (Pfizer) ⑩

hydrocortisone (succinate sodique)			
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. S.A.B. Act-O-Vial			
1 x 100 mg + 2 ml solv.	R/b	⊖	7,18 €
1 x 250 mg + 2 ml solv.	R/b	⊖	10,03 €
1 x 500 mg + 4 ml solv.			
	U.H.		[8 €]

5.4.6. MÉTHYLPREDNISOLONE**DEPO-MEDROL (Pfizer) ⑩**

méthyprednisolone, acétate			
susp. inj./instill. lib. prol. i.m./i.artic./i.lés./i.burs./			
1 x 40 mg/1 ml	R/b	○	8,35 €
3 x 40 mg/1 ml	R/b	○	14,63 €
1 x 80 mg/2 ml	R/b	○	11,69 €
1 x 200 mg/5 ml	R/b	○	18,74 €
susp. inj./instill. lib. prol. i.m./i.artic./i.lés./i.burs./			
1 x 40 mg/1 ml	R/b	○	8,35 €
3 x 40 mg/1 ml	R/b	○	14,63 €
1 x 80 mg/2 ml	R/b	○	11,69 €
			p.artic./rect. [flac.]
			[ser. préremplie]

DEPO-MEDROL + LIDOCAINE (Pfizer) ⑩

méthyprednisolone, acétate 40 mg/1 ml			
lidocaïne, chlorhydrate 10 mg/1 ml			
susp. inj. lib. prol. i.artic./i.lés./i.burs./p.artic. [flac.]			
1	R/b	○	9,77 €
3	R/b	○	18,41 €
méthyprednisolone, acétate 80 mg/2 ml			
lidocaïne, chlorhydrate 20 mg/2 ml			
40 + 10 mg / 1 ml susp. inj. lib. prol. i.artic./			
i.lés./i.burs./p.artic. [flac., 40 mg/1 ml]			
1	R/b	○	14,38 €

MEDROL (Pfizer) ⑩

méthyprednisolone			
compr. (séc. en 4)			
30 x 4 mg	R/b	⊖	7,52 €
compr. (séc. en 4) PAK			
21 x 4 mg	R/b	⊖	6,89 €
compr. (séc.) A			
14 x 16 mg	R/b	⊖	9,77 €
50 x 16 mg	R/b	○	19,27 €
compr. (séc. en 4)			
20 x 32 mg	R/a	⊖	16,19 €

MEDROL (Impexco) ⑩

méthyprednisolone			
compr. (séc.) A			
50 x 16 mg	R/b	⊖	17,82 €
compr. (séc. en 4)			
20 x 32 mg	R/a	⊖	16,19 €
			(importation parallèle)

SOLU-MEDROL (Pfizer) ⑩

méthyprednisolone (succinate sodique)			
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. SAB			
1 x 40 mg + 1 ml solv.	R/b	○	8,00 €
3 x 40 mg + 1 ml solv.	R/b	○	13,32 €
1 x 125 mg + 2 ml solv.	R/b	○	12,72 €
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. SAB			
3 x 40 mg + 1 ml solv.	R/b	○	13,32 €
1 x 125 mg + 2 ml solv.	R/b	○	12,72 €
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. [2x flac.]			
1 x 500 mg + 8 ml solv.	R/b	○	32,47 €
1 x 1 g + 16 ml solv.	R/b	○	53,15 €

**5.4.7. PREDNISONE ET
PREDNISOLONE**

La prednisone est métabolisée par le foie en prednisolone; la prednisolone convient mieux en cas d'insuffisance hépatique. Il n'existe actuellement pas de spécialité à base de prednisone ou de prednisolone en Belgique; la prednisone et la prednisolone peuvent tou-

tefois être prescrites en magistrale (pas de formulation FTM).

5.4.8. TRIAMCINOLONE

KENACORT A (Bristol-Myers Squibb) ®

triamcinolone, acétonide
susp. inj. lib. prol. i.derm./i.artic. [flac.]
1 x 5 ml 10 mg/1 ml R/b O 9,38 €



5.5. Hormones hypophysaires et hypothalamiques

Les gonadotrophines et l'oxytocine sont discutées dans le chapitre 6. *Gynécologie obstétrique*.

5.5.1. TÉTRACOSACTIDE

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) n'existe plus sous forme de spécialité et est remplacée par le tétracosactide, un polypeptide de synthèse, qui est utilisé surtout à des fins diagnostiques.

Contre-indications

– Celles des corticostéroïdes (voir 5.4.).

Effets indésirables

– En cas d'administrations répétées: dans l'ensemble, ceux des corticostéroïdes, y compris l'activité minéralocorticoïde (voir 5.4.).

SYNACTHEN (Sigma-tau) ©

tétracosactide (hexa-acétate)		
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]		
1 x 0,25 mg/1 ml	R/	8,04 €
susp. inj. lib. prol. i.m. Depot [flac.]		
1 x 1 mg/1 ml	R/	10,07 €

5.5.2. ANALOGUES DE LA VASOPRESSINE

L'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) elle-même est disponible sous forme d'arginine-vasopressine (argipressine). La desmopressine et la terlipressine, deux polypeptides de synthèse, analogues de la vasopressine, sont disponibles en spécialités.

Positionnement

– La desmopressine est utilisée dans l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de 7 à 8 ans, après exclusion de toute atteinte organique. Les effets indésirables graves possibles (entre autres l'hyponatrémie prononcée avec convulsions) doivent être pris en compte [voir *Folia de mai 2005* et *Folia de janvier 2006*].

– La plus grande prudence s'impose également lors de l'utilisation de la desmopressine dans la nycturie chez l'adulte. Chez les personnes âgées, un tel traitement n'est pas recommandé en raison du risque d'hyponatrémie grave et de vertiges.

– L'argipressine est utilisée dans le traitement de l'hypotension aiguë réfractaire aux catécholamines (voir 1.9.1.).

Indications (synthèse du RCP)

- Desmopressine
 - Diabète insipide d'origine centrale.
 - Enurésie nocturne chez les enfants de 7 à 8 ans après exclusion de toute atteinte organique.
 - Formes mineures d'hémophilie A, maladie de von Willebrand ou dysfonctionnement plaquettaire, et prévention et contrôle des saignements, p.ex. en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire.
 - Nycturie par polyurie nocturne idiopathique chez l'adulte.
- Terlipressine: hémorragie par rupture de varices œsophagiennes.

Contre-indications

- Desmopressine: insuffisance cardiaque, traitement concomitant avec des diurétiques, insuffisance rénale (RCP). La voie nasale est contre-indiquée dans l'énurésie nocturne en raison du risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie par rapport à la voie orale [voir *Folia de juillet 2009*].
- Terlipressine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux.
- Hémodilution et hyponatrémie (avec convulsions), surtout en cas de doses élevées et en cas d'administration par voie nasale.
- Terlipressine: aussi allongement de l'intervalle QT (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir *Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- Contractions utérines et vasoconstriction au niveau des vaisseaux placentaires.

Interactions

- Rétention hydrique et hyponatrémie en cas d'association à d'autres médicaments pouvant mener à une rétention hydrique et à une hyponatrémie (p.ex. AINS, ISRS, carbamazépine).
- Terlipressine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le


risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Précautions particulières

– Contrairement à la vasopressine, la desmopressine et la terlipressine n'ont pratiquement pas d'action hypertensive. Toutefois, une certaine vasoconstriction peut se manifester et la prudence s'impose en cas d'hypertension grave, de maladie coronarienne et de grossesse.


Desmopressine

DESMOPRESSINE FERRING (Ferring)  

desmopressine, acétate
compr. (séc.)
15 x 0,2 mg R/ 19,72 €
100 x 0,2 mg R/a!b!  70,47 €




Posol.
- énurésie chez l'enfant: 0,2 à 0,4 mg p.j. le soir
- nycturie chez l'adulte: 0,1 à 0,4 mg le soir

DESMOPRESSINE TEVA (Teva)  

desmopressine, acétate
compr. (séc.)
15 x 0,2 mg R/ 18,40 €
100 x 0,2 mg R/a!b!  59,90 €

Posol.
- énurésie chez l'enfant: 0,2 à 0,4 mg p.j. le soir
- nycturie chez l'adulte: 0,1 à 0,4 mg le soir

MINIRIN (Ferring)  

desmopressine
lyophilisat subling. Melt
30 x 60 µg R/ 31,41 €
30 x 120 µg R/ 49,43 €
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
10 x 4 µg/1 ml R/a  25,30 €
gts sol. nas.
2,5 ml 100 µg/1 ml R/a!  16,15 €
sol. spray nas.
25 dos. 10 µg/1 dos. R/a!  16,00 €


Posol.
- énurésie chez l'enfant et l'adulte: *per os*: 120 à 240 µg p.j. le soir
- nycturie chez l'adulte: *per os*: 60 à 240 µg p.j. le soir

NOCDURNA (Ferring)  


desmopressine (acétate)
lyophilisat subling.
30 x 25 µg R/ 31,41 €
30 x 50 µg R/ 31,41 €

Posol. nycturie chez l'adulte: 25 à 50 µg p.j. le soir

OCTOSTIM (Ferring)  

desmopressine, acétate
sol. spray nas.
25 dos. 150 µg/1 dos. R/b!  240,24 €
(uniquement pour le contrôle et la prophylaxie des hémorragies)

Terlipressine

GLYPRESSIN (Ferring) 

terlipressine, acétate
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]
5 x 1 mg + 5 ml solv. U.H. [69 €]

5.5.3. HORMONE DE CROISSANCE (SOMATROPINE)

Positionnement

– Voir Folia de novembre 2008.

Indications (synthèse du RCP)

– Enfant: retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance, à une insuffisance rénale chronique, au syndrome de Turner ou au syndrome de Prader-Willi.

– Adulte: déficit sévère en hormone de croissance dans le contexte d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire avérée.







Contre-indications

– Tumeurs malignes.
– Transplantation rénale.
– En cas d'usage pour stimuler la croissance: ne pas utiliser chez les enfants avec cartilages de croissance soudés.
– En cas d'usage en présence du syndrome de Prader-Willi: ne pas utiliser en cas d'obésité sévère ou affection respiratoire sévère.



Effets indésirables

– Réactions au site d'injection.
– Oedème, douleurs musculaires et articulaires, céphalées, syndrome du canal carpien (chez l'adulte).
– Résistance à l'insuline et hyperglycémie.
– Suspicion d'une augmentation du risque de cancer à long terme, surtout à doses élevées.
– Rarement: hypertension intracrânienne bénigne.

GENOTONORM (Pfizer) 

somatropine (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [cart.]
pour Genotonorm Pen 5,3
1 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b!  121,85 €
5 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b!  570,80 €
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [cart.]
pour Genotonorm Pen 12
1 x 12 mg + 1 ml solv. R/a!b!  236,96 €
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. GoQuick [stylo prérempli]
1 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b!  121,85 €
5 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b!  570,80 €
1 x 12 mg + 1 ml solv. R/a!b!  236,96 €

HUMATROPE (Eli Lilly) 

somatropine (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [cart.]
pour Humatrope Pen
1 x 6 mg + 3,17 ml solv. R/a!b!  109,01 €
1 x 12 mg + 3,15 ml solv. R/a!b!  193,59 €

NORDITROPIN (Novo Nordisk) Ⓢ

somatropine (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. SimpleXx [cart.] pour NordiPen 5	
3 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 325,22 €
sol. inj. s.c. SimpleXx [cart.] pour NordiPen 10	
3 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 640,83 €
sol. inj. s.c. Nordiflex [stylo prérempli]	
1 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 114,83 €
1 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 220,03 €
1 x 15 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 325,22 €

NUTROPINAQ (Ipsen) Ⓢ

somatropine (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [cart.] pour NutropinAq Pen	
1 x 10 mg/2 ml	R/a/b! Ⓢ 189,04 €
3 x 10 mg/2 ml	R/a/b! Ⓢ 547,94 €

OMNITROPE (Sandoz) Ⓢ

somatropine (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [cart.] pour SurePal Pen 5	
1 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 108,96 €
5 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 506,35 €
10 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.003,10 €
sol. inj. s.c. [cart.] pour SurePal Pen 10	
1 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 208,30 €
5 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.003,11 €
10 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.996,63 €

OMNITROPE (Abacus) Ⓢ

somatropine (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [cart.] pour SurePal Pen 5	
5 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 461,64 €
10 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 913,69 €
sol. inj. s.c. [cart.] pour SurePal Pen 10	
10 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.817,79 €
(distribution parallèle)	

SAIZEN (Merck) Ⓢ

somatropine (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [cart., 5,83 mg/1 ml]	
5 x 6 mg/1,03 ml	R/a/b! Ⓢ 597,77 €
sol. inj. s.c. [cart., 8 mg/1 ml]	
5 x 12 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.144,44 €

ZOMACTON (Ferring) Ⓢ

somatropine (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + amp.]	
1 x 4 mg + 3 ml solv.	R/a/b! Ⓢ 92,14 €
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]	
1 x 10 mg + 1 ml solv.	R/a/b! Ⓢ 203,00 €
(système d'administration sans aiguille ZomaJet 10 requis)	

5.5.4. SOMATORÉLINE

La somatoréline ou *growth hormone releasing hormone* (GHRH) est produite par l'hypothalamus. Elle stimule la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance. Elle est utilisée à des fins diagnostiques en cas de suspicion de déficit en hormone de croissance.

GHRH-FERRING (Ferring) Ⓢ

somatoréline (acétate)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x amp.]	
1 x 50 µg + 1 ml solv.	U.H. [90 €]

5.5.5. SOMATOSTATINE ET ANALOGUES

La somatostatine est un polypeptide naturel; l'octréotide et le lanréotide sont des polypeptides synthétiques qui ont des effets comparables à ceux de la

somatostatine, mais dont la durée d'action est beaucoup plus longue.

Indications (synthèse du RCP)

- Somatostatine: fistules du pancréas et de l'intestin, hypersécrétion provoquée par des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal, hémorragies par rupture de varices œsophagiennes.
- Octréotide: tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal et du pancréas, acromégalie, diarrhée chez les patients atteints du SIDA, adénomes hypophysaires thyroïdiques.
- Lanréotide: tumeurs carcinoïdes, acromégalie, adénomes hypophysaires thyroïdiques.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux, lithiase biliaire, bouffées de chaleur, bradycardie en cas d'injection trop rapide.
- Hypo- ou hyperglycémie.

Lanréotide**SOMATULINE (Ipsen)**

lanréotide (acétate)	
sol. inj. s.c. Autogel [ser. préremplie]	
1 x 60 mg/244 mg	R/a/b! Ⓢ 689,50 €
1 x 90 mg/366 mg	R/a/b! Ⓢ 824,36 €
1 x 120 mg/488 mg	R/a/b! Ⓢ 1.049,36 €
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. P.R.	
1 x 30 mg + 2 ml solv.	R/a/b! Ⓢ [flac. + amp.] 349,55 €

Octréotide**SANDOSTATINE (Novartis Pharma)**

octréotide	
sol. inj. i.v./s.c. [amp.]	
20 x 0,1 mg/1 ml	R/a/b! Ⓢ 94,74 €
10 x 0,5 mg/1 ml	R/a/b! Ⓢ 201,17 €
octréotide (acétate)	
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. L.A.R.	
[flac. + ser. préremplie]	
1 x 20 mg + 2,5 ml solv.	R/a/b! Ⓢ 664,27 €
1 x 30 mg + 2,5 ml solv.	R/a/b! Ⓢ 893,41 €

SIROCTID (Lamepro)

octréotide (acétate)	
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]	
20 x 0,1 mg/1 ml	R/a/b! Ⓢ 94,74 €
10 x 0,5 mg/1 ml	R/a/b! Ⓢ 201,17 €

Somatostatine**SOMATOSTATINE-BELPHARMA (Eumedica) Ⓢ**

somatostatine	
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
1 x 3 mg + 1 ml solv.	U.H. [84 €]

SOMATOSTATINE-EUMEDICA (Eumedica) Ⓢ

somatostatine (acétate)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]	
1 x 0,25 mg + 1 ml solv.	U.H. [9 €]
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x amp.]	
1 x 3 mg + 1 ml solv.	U.H. [84 €]

5.6. Médicaments divers du système hormonal

Le téraparatide est discuté en 9.5.4.

5.6.1. CALCIMIMÉTIQUES

Le cinacalcat et l'ételcalcétide sont des calcimimétiques qui diminuent les concentrations plasmatiques de parathormone (PTH) et de calcium en augmentant la sensibilité au calcium extracellulaire des récepteurs calciques au niveau de la parathyroïde.

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients en dialyse rénale.
- Cinacalcat: aussi hyperparathyroïdie primaire (lorsqu'un traitement chirurgical n'est pas possible) et hypercalcémie chez les patients atteints d'un carcinome parathyroïdien.

Contre-indications

- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Myalgies, paresthésies, hypocalcémie (avec possibilité d'allongement de l'intervalle QT et aggravation d'une insuffisance cardiaque).

Interactions

- Le cinacalcat est un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Cinacalcat

MIMPARA (Amgen)

cinacalcat (chlorhydrate) compr. pellic.		
28 x 30 mg	R/a/b!	151,63 €
28 x 60 mg	R/a/b!	275,30 €
28 x 90 mg	R/a/b!	391,01 €

Ételcalcétide

PARSABIV (Amgen) ▼

ételcalcétide (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.]		
6 x 2,5 mg/0,5 ml	U.H.	[93 €]
6 x 5 mg/1 ml	U.H.	[187 €]
6 x 10 mg/2 ml	U.H.	[373 €]

5.6.2. CALCITONINE

La calcitonine est une hormone polypeptidique sécrétée principalement par la glande thyroïde. Elle inhibe la résorption osseuse et contribue à la régulation de la calcémie. La spécialité disponible

est une préparation synthétique à base de calcitonine de saumon.

Positionnement

– L'ostéoporose postménopausique n'est pas une indication en raison d'un risque accru de cancer lors de traitement à long terme [voir *Folia d'octobre 2012*].

– La place de la calcitonine dans la maladie de Paget est très limitée; si un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les bisphosphonates sont à préférer (voir 9.5.2.).

Indications (synthèse du RCP)

- Formes évolutives de la maladie de Paget.
- Hypercalcémie sévère, principalement lorsque d'autres mesures sont contre-indiquées ou inefficaces.

Contre-indications

- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Irritation locale après administration sous-cutanée.
- Bouffées de chaleur, paresthésies, troubles gastro-intestinaux et pollakiurie, surtout au début du traitement.
- Rarement: hypocalcémie avec tétanie, réactions d'hypersensibilité.

Posol. maladie de Paget: 100 UI p.j. en s.c. ou i.m.

MIACALCIC (Movianto)

calcitonine (saumon) sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
5 x 50 UI/1 ml	R/b	20,48 €
sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [ser. préremplie]		
5 x 100 UI/1 ml	R/b	26,12 €

5.6.3. PEGVISOMANT

Le pegvisomant est un analogue de l'hormone de croissance humaine qui est modifié par la technologie recombinante en un antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance.

Indications (synthèse du RCP)

- Acromégalie, lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ainsi que d'autres traitements médicamenteux ne sont pas suffisamment efficaces.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.

– Sudation, prurit, rash, céphalées, asthénie, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, myalgies, arthralgies.

SOMAVERT (Pfizer)

pegvisomant (biosynthétique)

sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]	
30 x 10 mg + 1 ml solv. R/a!	○ 1.889,68 €
30 x 15 mg + 1 ml solv. R/a!	○ 2.829,71 €
30 x 20 mg + 1 ml solv. R/a!	○ 3.769,76 €
30 x 25 mg + 1 ml solv. R/a!	○ 4.709,79 €
30 x 30 mg + 1 ml solv. R/a!	○ 5.649,83 €

6. Gynéco-obstétrique

- 6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales
- 6.2. Contraception
- 6.3. Ménopause et substitution hormonale
- 6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine
- 6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée
- 6.6. Progestatifs
- 6.7. Antiprogestatifs
- 6.8. Suppression de la lactation et hyperprolactinémie
- 6.9. Médicaments divers utilisés en gynéco-obstétrique

6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici :

- médicaments de la candidose vulvovaginale
- médicaments de la vaginose bactérienne
- médicaments divers à usage vaginal.

Les médicaments à usage systémique et local utilisés dans le cadre de l'atrophie vaginale sont discutés avec les médicaments de la ménopause (voir 6.3.). Les médicaments à usage systémique utilisés dans les infections vulvovaginales sont discutés dans les chapitres *Antibactériens* (voir 11.1.), *Antimycosiques* (voir 11.2.) et *Antiparasitaires* (voir 11.3.).

Toutes les infections sexuellement transmissibles (par gonocoques, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, syphilis ou VIH) doivent être traitées par voie orale. En cas de maladie sexuellement transmissible, les partenaires doivent aussi être traités, même s'ils sont asymptomatiques, étant donné qu'ils peuvent être responsables d'une réinfection.

Effets indésirables et interactions

– En théorie, le risque d'effets indésirables et d'interactions avec les médicaments administrés par voie locale est identique à celui de ces médicaments administrés par voie systémique. Étant donné que la quantité qui atteint la circulation générale après application locale est d'habitude très faible, le risque d'effets indésirables systémiques et d'interactions est faible.

6.1.1. CANDIDOSE VULVOVAGINALE

Positionnement

– Voir Fiche de transparence «Prise en charge de la leucorrhée».

– La candidose vulvovaginale (vulvovaginite à *Candida*) est plus fréquente dans les situations suivantes: utilisation d'antibiotiques à large spectre et de métronidazole, diabète, immunosuppression (traitement par des corticostéroïdes ou des antitumoraux, infection par le VIH) et taux élevés en estrogènes (grossesse, contraception hormonale, traitement par des estrogènes).

– Le traitement d'une colonisation à *Candida* n'est nécessaire qu'en présence de plaintes. La candidose vulvovaginale n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmis-

sible. Le partenaire ne doit donc pas être traité sauf s'il présente des symptômes, ce qui est rare.

– L'efficacité des différentes options thérapeutiques locales et systémiques est équivalente, mais un traitement local entraîne peut-être une amélioration un peu plus rapide des symptômes, et est en principe préféré en raison du faible risque d'effets indésirables. Cependant, la patiente peut préférer un traitement par voie orale.

– L'utilisation concomitante d'une préparation orale et d'un traitement local n'apporte pas de bénéfice supplémentaire.

– L'efficacité d'un traitement local par un dispositif médical à base d'acide lactique ou par *Lactobacillus* dans la candidose vulvovaginale n'est pas

prouvée, ni dans les infections aiguës, ni dans les infections récidivantes.

– **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**

- Candidose vulvovaginale aiguë: un dérivé azolique par voie locale (butoconazole, fenticonazole, miconazole) ou le fluconazole par voie orale sont des options équivalentes et le choix peut se faire en fonction de la préférence de la femme (le traitement oral est déconseillé par la BAPCOC en période de grossesse).

- Candidose vulvovaginale récidivante: l'autotraitement en cas de symptômes, le traitement prophylactique ou un traitement de longue durée, constituent des stratégies appropriées.

Effets indésirables

– Préparations locales: irritation, réactions allergiques.

Interactions

– Miconazole: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K, rarement en cas d'administration par voie locale.

Précautions particulières

– Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes, ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

Administration et posologie

– Infection aiguë:

- traitement par voie vaginale: un dérivé azolique, 1 fois par jour, pendant 1 à 7 jours, en fonction de la spécialité et du dosage
- traitement par voie orale: fluconazole 150 mg en une seule prise (voir 11.2.3.)

– Infection récidivante: soit autotraitement en cas de symptômes, soit traitement prophylactique:

- traitement par voie vaginale: un dérivé azolique 1 fois par mois (5 jours après les menstruations) pendant 6 mois. Si nécessaire, 1 ovule par semaine pendant 6 mois
- traitement par voie orale: traitement initial de l'épisode en cours avec du fluconazole oral à raison de 150 mg toutes les 72 heures (3 doses au total), suivi par du fluconazole oral 200 mg par semaine en 1 prise pendant 6 mois.

Dérivés azoliques (vaginal)

CANESTENE GYN (Bayer)

clotrimazole crème vag. 20 g 20 mg/1 g (+ 3 applic.)		9,85 €
compr. vag. 1 x 500 mg (+ 1 applic.)		10,06 €
caps. molle vag. 1 x 500 mg (+ 1 applic.)		11,00 €

GYNO-DAKTARIN (Janssen-Cilag)

miconazole, nitrate crème vag. 78 g 20 mg/1 g (+ 16 applic.)	b O	11,21 €
caps. molle vag. 7 x 200 mg	b O	10,53 €
1 x 1,2 g	b O	9,01 €

Posol.

- infection aiguë: ovule unique de 1,2 g, ou ovule de 200 mg p.j. pendant 7 jours, ou crème vaginale 1 application p.j. pendant 7 jours

- infection récidivante (traitement prophylactique): 1,2 g mensuellement le 5e jour du cycle, si nécessaire passer à 1 ovule par semaine pendant 6 mois

GYNOMYK (Wii-Pharma)

butoconazole, nitrate crème vag. 20 g 20 mg/1 g (+ 3 applic.)	R/b O	8,67 €
ovule 3 x 100 mg	R/b O	8,42 €

Posol. infection aiguë: ovule de 100 mg p.j. pendant 3 jours, ou crème vaginale 5 g p.j. pendant 3 jours

GYNOXIN (Recordati)

fenticonazole, nitrate crème vag. 35 g 20 mg/1 g (+ 7 applic.)	R/b O	7,96 €
ovule 3 x 200 mg	R/b O	7,80 €
1 x 600 mg	R/b O	7,83 €

Posol.

- infection aiguë: ovule unique de 600 mg, ou ovule de 200 mg p.j. pendant 3 jours, ou crème vaginale 2 applications p.j. pendant 3 jours

- infection récidivante (traitement prophylactique): 600 mg mensuellement le 5e jour du cycle, si nécessaire passer à 1 ovule par semaine pendant 6 mois

6.1.2. VAGINOSE BACTÉRIENNE

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Prise en charge de la leucorrhée».

– Infection aiguë:

- Dans la vaginose bactérienne (appelée aussi vaginite à *Gardnerella vaginalis* ou vaginite aspécifique), un traitement n'est nécessaire qu'en présence de plaintes. Le traitement du partenaire ne se justifie pas: la vaginose bactérienne n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmissible.

- La clindamycine et le métronidazole par voie vaginale s'avèrent aussi efficaces qu'un traitement oral par le métronidazole, par d'autres dérivés nitro-imidazolés (voir 11.3.3.) ou par la clindamycine (voir 11.1.4.).
 - Le *Lactobacillus* à usage vaginal (dispositif médical) est efficace, mais le choix entre les différentes préparations n'est pas clair. De plus, des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent.
 - L'efficacité de l'acide lactique à usage vaginal (dispositif médical) n'est que peu documentée.
 - Antiseptiques à usage vaginal: l'efficacité du déqualinium dans la vaginose est étayée par quelques études mais sa place exacte n'est pas claire. L'efficacité des autres antiseptiques (la povidone iodée p.ex.) dans la vaginose n'est pas convaincante.
 - Certaines options thérapeutiques ne sont pas remboursées.
- Infection récidivante:
- Un traitement par le métronidazole par voie vaginale deux fois par semaine prévient les récurrences, mais seulement tant que le traitement est poursuivi.
 - Un traitement vaginal par *Lactobacillus* ou par l'acide lactique semble efficace en prévention, mais des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent.
- Traiter la vaginose bactérienne chez les femmes enceintes en prévention d'un accouchement prématuré n'a pas d'effet prouvé [voir Fiche de transparence *Leucorrhée*].

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

- Le métronidazole oral, le métronidazole ovule et la crème vaginale de clindamycine sont des options équivalentes. Chez les femmes enceintes qui sont indisposées par les symptômes ou qui présentent un risque accru de naissance prématurée, on préfère le métronidazole oral ou la crème vaginale de clindamycine.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: les données concernant le métronidazole (oral, vaginal) et la clindamycine (vaginal) sont nombreuses et rassurantes.

Effets indésirables

- Réactions allergiques, irritation.

Interactions

- Métronidazole par voie vaginale: un effet disulfirame lors de la prise concomitante d'alcool n'est pas à exclure.

Précautions particulières

- Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes, ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

Clindamycine (vaginal)

Posol. vaginose bactérienne:
1 x 100 mg p.j. pendant 7 jours

DALACIN (Pfizer)

clindamycine (phosphate)
crème vag.
40 g 20 mg/1 g R/ 25,97 €
(+ 7 applic.)

Déqualinium (vaginal)

FLUOMIZIN (Gedeon Richter)

déqualinium, chlorure
compr. vag.
6 x 10 mg R/ 12,06 €

Métronidazole (vaginal)

Posol. vaginose bactérienne:
1 x 500 mg p.j. pendant 7 jours

FLAGYL (Sanofi Belgium)

métronidazole
ovule
10 x 500 mg R/b O 6,31 €

6.1.3. MÉDICAMENTS DIVERS À USAGE VAGINAL

Il existe aussi beaucoup de produits à usage vaginal qui ne sont pas enregistrés comme médicaments.

Positionnement

- Les préparations antiseptiques mentionnées ci-dessous n'ont pas de place en pratique ambulatoire; elles sont utilisées dans le cadre d'interventions chirurgicales et obstétricales.

Précautions particulières

- Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes, ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

Posologie

– La posologie n'est pas mentionnée pour la povidone iodée étant donné qu'elle varie en fonction de l'indication.

Povidone iodée

BRAUNOL (B. Braun)

povidone iodée	
sol. cut./vag.	
30 ml 76,9 mg/1 ml	3,98 €
500 ml 76,9 mg/1 ml	10,38 €

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidone iodée	
sol. vag. Gynécologie	
500 ml 100 mg/1 ml	11,90 €
(15 à 30 ml dans 0,5 litre d'eau tiède)	
sol. vag. Unigyn	
5 x 10 ml 100 mg/1 ml	12,52 €
(+ 5 x 140 ml diluant + canule)	



6.2. Contraception

Positionnement

– Voir *Folia de juillet 2010*, *Folia de novembre 2011*, *Folia de février 2013* et *Folia de février 2014*.

– Dans le cadre de la contraception, on utilise essentiellement des associations estroprogestatives et des progestatifs.

– Associations estroprogestatives

- Outre leur usage contraceptif, les associations estroprogestatives sont aussi utilisées en cas de troubles du cycle, de dysménorrhée [voir *Folia de juin 2020*], d'endométriозe, pour retarder les menstruations, dans l'acné [voir *Folia de juillet 2005*] et certaines associations dans le cadre des plaintes liées à la ménopause (voir 6.3.).

- Les associations estroprogestatives monophasiques sont le premier choix chez la plupart des femmes dans le cadre de la contraception: elles ont, en comparaison avec d'autres schémas d'administration, une efficacité contraceptive comparable, semblent aussi sûres voire plus sûres et sont simples d'emploi.

- Les préparations monophasiques sont souvent subdivisées de la façon suivante, mais cette classification ne fait pas consensus, et ne correspond pas à des spécificités propres à chaque «génération».

- Les contraceptifs de première génération contiennent des doses élevées d'estrogènes (50 µg d'éthinylestradiol).

- Les contraceptifs de deuxième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (20 ou 30 µg d'éthinylestradiol) et du lévonorgestrel ou du norgestimate comme progestatif.

- Les contraceptifs de troisième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (15 à 30 µg d'éthinylestradiol) et du désogestrel ou du gestodène comme progestatif.

- Les contraceptifs contenant comme progestatif la chlormadinone, le diénogest, la drospirénone ou le nomégestrol ne sont pas repris dans cette classification. La dénomination (promotionnelle) de «contraceptifs de quatrième génération» est parfois utilisée.

- Les préparations monophasiques de deuxième génération semblent présenter le meilleur rapport bénéfice/risque. Avec les associations qui contiennent moins de 30 µg d'éthinylestradiol, il y a toutefois un plus grand risque de pertes de sang irrégulières (*spotting*), ainsi qu'un plus grand risque d'échec de la contraception en cas d'oubli de la pilule, en particulier chez les femmes obèses.

- Certaines associations estroprogestatives plus récentes ne contiennent pas d'éthinylestradiol, mais de l'estradiol; il n'est pas prouvé que cet estrogène entraîne moins d'effets indésirables cardio-vasculaires ou métaboliques.

- Les préparations biphasiques peuvent être utilisées lorsqu'avec une préparation monophasique, des saignements surviennent pendant la première moitié du cycle.

- Il n'est pas prouvé que les préparations triphasiques entraînent un meilleur contrôle du cycle et moins d'effets indésirables.

- Les préparations biphasiques et triphasiques sont aussi parfois subdivisées en contraceptifs de deuxième et de troisième génération en fonction du progestatif.

- L'efficacité de la préparation séquentielle à base d'estradiol et de diénogest n'est pas supérieure à celle des autres estroprogestatifs à usage contraceptif et le diénogest semble exposer à un risque thromboembolique similaire à celui auquel exposent les progestatifs de troisième génération.

- L'utilisation d'une préparation «à cycle étendu» (4 mois en continu) diminue la fréquence des menstruations mais provoque plus souvent du *spotting*. La spécialité disponible ne présente pas de plus-value par rapport à la prise continue d'une préparation monophasique de deuxième génération, et est plus onéreuse.

- L'association fixe de cyprotérone et d'éthinylestradiol (voir 5.3.5.) ne peut être envisagée comme moyen de contraception que dans le cas d'une acné résistante, vu les effets indésirables plus importants de cette association.

- Pour les associations estroprogestatives à usage vaginal ou transdermique, les données à long terme sont limitées; le risque de thromboembolie veineuse est probablement comparable à celui des contraceptifs de troisième génération.

– Progestatifs

- A la posologie adéquate, la plupart des progestatifs - sauf la progestérone et la dydrogesterone - ont un effet contraceptif, mais pour la contraception, sont le plus souvent utilisés en association à un œstrogène (voir 6.2.1.).
 - La minipilule ne contient que des doses très faibles de progestatifs. La minipilule à base de désogestrel doit être utilisée sans interruption dès le premier jour du cycle. La spécialité à base de drospirénone doit également être prise sans interruption, mais elle contient quatre pilules placebo à la fin du cycle (24+4). La minipilule doit être prise chaque jour à peu près à la même heure. Les effets indésirables se limitent à des saignements irréguliers (*spotting*). Le risque de grossesse est un peu plus élevé qu'avec les autres contraceptifs hormonaux. La minipilule est en particulier indiquée pendant la période d'allaitement ou chez les femmes chez lesquelles les associations estroprogestatives sont contre-indiquées.
 - L'étonogestrel est utilisé sous forme d'implant dans la contraception. L'efficacité contraceptive pendant la période recommandée (jusqu'à 3 ans) égale au moins celle des associations estroprogestatives si l'implant a été correctement mis en place; des saignements irréguliers (*spotting*) sont fréquents.
 - La médroxyprogestérone est utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée comme contraceptif («piqûre contraceptive»); l'efficacité contraceptive est élevée mais la durée d'action est imprévisible et des effets indésirables tels que prise de poids et *spotting* sont fréquents. Une aménorrhée persistant plusieurs mois après l'arrêt du traitement est possible.
 - Le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel est utilisé pour la contraception. L'efficacité contraceptive égale au moins celle des associations estroprogestatives. La quantité de lévonorgestrel qui atteint la circulation générale est très faible.
 - Les contraceptifs à base d'un progestatif seul sont généralement considérés comme un bon choix chez les femmes avec un risque accru de thrombose veineuse. Avec la piquûre contraceptive, il existe toutefois un léger risque accru de thromboembolie veineuse; la piquûre contraceptive n'est dès lors pas recommandée chez les femmes avec un risque fortement accru de thrombose veineuse, comme par exemple les femmes avec des antécédents de thromboembolie [voir *Folia de février 2014*].
 - L'aménorrhée qui survient fréquemment avec les contraceptifs à base d'un progestatif seul peut causer une peur inutile d'être enceinte chez la femme, mais peut aussi retarder le diagnostic d'une grossesse réelle.
- Outre l'approche médicamenteuse, le préservatif, le DIU au cuivre (voir 6.2.3.) et la stérilisation peuvent aussi être envisagés comme moyen de contraception.
- Certaines formes de «contraception naturelle» peuvent constituer une alternative pour les couples motivés [voir *Folia de décembre 2010*].
- Pour la contraception d'urgence (*morning after pill, alias pilule du lendemain*), voir 6.2.4.

6.2.1. ESTROPROGESTATIFS À USAGE CONTRACEPTIF

Positionnement

– Voir 6.2.

Contre-indications

- Grossesse (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Affections coronariennes ou cérébro-vasculaires, ou antécédents.
- Migraine avec aura.
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Pour certaines spécialités l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique

et les tumeurs hépatiques sont mentionnées comme contre-indications dans le RCP.

Effets indésirables

- La plupart des données proviennent d'études rétrospectives et souvent aucune distinction n'est faite entre les différentes voies d'administration et les différents types (entre autres teneur élevée ou faible en œstrogène).
- Troubles gastro-intestinaux, chloasma, acné.
- Tendances dépressives, irritabilité, diminution de la libido, céphalées, migraine.
- Rétention hydrosodée, prise de poids, mastodynie.
- Troubles menstruels (*spotting*, saignements intercurrents), aménorrhée à l'arrêt du traitement, durant rarement plusieurs mois.

– Augmentation réversible de la pression artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.

– Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, sans conséquence clinique.

– Accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde): surtout avec les estroprogestatifs à teneur élevée en estrogènes, chez les fumeuses et les femmes âgées de plus de 35 ans.

– Thrombose veineuse profonde: risque plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest. Les données concernant les formes d'administration transdermiques et vaginales montrent un risque similaire ou plus élevé. Pour la chlormadinone et le nomégestrol, ce risque n'est toujours pas clairement établi [voir *Folia de janvier 2018*]

– Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rare: tumeurs hépatiques malignes.

– Risque de cancer: légère augmentation du risque de cancer du sein (disparaissant 5 à 10 ans après l'arrêt) et du col utérin, et légère diminution du risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon.

– Fermeture prématurée des cartilages de croissance chez l'enfant.

– Voies d'administration transdermiques et vaginales: aussi réactions locales.

– Drospirénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).

Grossesse et allaitement

– La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications: il est recommandé d'arrêter le traitement, bien que les données épidémiologiques soient rassurantes.

– **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os et dans un DIU, lynestrérol, noréthistérone, norgestrel) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**

– Les estrogènes peuvent freiner la lactation lors des 6 premières semaines; de faibles quantités d'estrogènes et de progestatifs sont excrétées dans le lait maternel, avec des répercussions possibles chez l'enfant.

Interactions

– Il n'a pas été prouvé que les antibiotiques diminuent la fiabilité des contraceptifs oraux, sauf pour la rifampicine et la rifabutine qui accélèrent le métabo-

lisme des contraceptifs oraux par induction du CYP3A4.

– L'orlistat peut diminuer la fiabilité des contraceptifs oraux en provoquant de la diarrhée.

– Diminution de l'absorption d'éthinylestradiol par les résines échangeuses d'anions; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

– Une influence des contraceptifs oraux sur la pharmacocinétique de nombreux autres médicaments a été décrite, mais n'est pas bien documentée, sauf pour ce qui concerne la baisse des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et de la lévothyroxine, pour lesquelles une contraception non hormonale est à préférer.

– Les estrogènes et les progestatifs sont des substrats du CYP3A4 de sorte que l'association à des inducteurs du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) peut diminuer l'efficacité contraceptive et peut provoquer des hémorragies intercurrentes (*spotting*). Les estrogènes sont de plus un inhibiteur du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– La prudence s'impose chez les fumeuses, certainement à partir de l'âge de 35 ans, et chez les femmes avec d'autres facteurs de risque thromboemboliques (p.ex. antécédents personnels ou familiaux de thromboembolie), en cas de fonction hépatique altérée, d'hypertriglycémie, d'hyperlipidémie, d'insuffisance cardiaque, de prolactinome ou d'antécédents d'hypertension artérielle gravidique et de prurit gravidique.

– La prudence s'impose en cas de diabète, d'hypertension ou d'antécédents d'hypertension artérielle gravidique. Lorsqu'une hyperglycémie ou une élévation de la tension artérielle survient lors de l'instauration d'un traitement par une association estroprogestative, une autre méthode contraceptive doit être envisagée.

– Les contraceptifs doivent être arrêtés 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée comportant des risques thromboemboliques; si l'interruption des contraceptifs n'a pas pu se faire à temps, des mesures de prévention thromboembolique peuvent être indiquées, comme l'administration d'une héparine de bas poids moléculaire. Il est également préférable d'arrêter les contraceptifs estroprogestatifs en cas d'immobilisation prolongée des membres inférieurs.

Tableau 6a Recommandations en cas d'oubli* de la pilule contraceptive (monophasique)

Directement après l'intervalle sans hormones (jour 1)	> 24 heures de retard (1er comprimé oublié)	- prendre encore la pilule oubliée et finir la plaquette normalement - contraception d'urgence: • si rapport sexuel dans les 72 heures précédant l'oubli : lévonorgestrel (puis reprise directe de la pilule) • si rapport sexuel dans les 3-5 jours précédant l'oubli : DIU au cuivre (ou éventuellement ulipristal) - méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs
N'importe quand (sauf jour 1)	1 comprimé oublié (excepté le tout premier comprimé de la plaquette)	- prendre encore la pilule oubliée, et finir la plaquette normalement - pas de mesure supplémentaire
Semaine 1	≥ 2 comprimés oubliés	- prendre encore la dernière pilule oubliée et finir la plaquette normalement - contraception d'urgence: • si rapport sexuel dans les 72 heures précédant l'oubli: lévonorgestrel (puis reprise directe de la pilule) • si rapport sexuel dans les 3-5 jours précédant l'oubli: DIU au cuivre (ou éventuellement ulipristal) - méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs
Semaine 2	≥ 2 comprimés oubliés	- contraception d'urgence: pas nécessaire - prendre encore la dernière pilule oubliée et finir la plaquette normalement - méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs
Semaine 3	≥ 2 comprimés oubliés	- contraception d'urgence: pas nécessaire - prendre encore la dernière pilule oubliée, finir la plaquette et continuer avec la plaquette suivante sans interruption ou - débiter l'interruption de 7 jours depuis le premier jour d'oubli de la pilule

* Un oubli est considéré comme un retard de prise de plus de 12 heures

** Si le rapport sexuel a eu lieu ≤ 3 jours (72 heures) avant le deuxième oubli de prise: lévonorgestrel 1,5 mg. Si le rapport sexuel a eu lieu > 3 jours et ≤ 5 jours avant le deuxième oubli de prise: DIU au cuivre (ulipristal potentiellement moins efficace, voir *Positionnement 6.2.4.*).

En cas de vomissements dans les 3 heures suivant la prise de lévonorgestrel, reprendre un nouveau comprimé. Pour plus d'informations sur la contraception d'urgence, voir *Positionnement 6.2.4.*

- Des saignements anormaux imposent la recherche d'une cause organique, p.ex. une affection maligne.

- L'efficacité contraceptive diminue en cas d'oubli de plus d'une dose. C'est surtout important lorsque l'oubli se situe dans la première ou dans la troisième semaine de prise de la pilule [pour des conseils pratiques, voir *Tableau 6a dans 6.2. et Positionnement 6.2.4.*]. Il est recommandé de prendre le contraceptif chaque jour à la même heure, certainement pour les préparations qui ne contiennent que de faibles doses d'éthinylestradiol.

- Les contraceptifs oraux semblent un peu moins fiables en cas de diarrhée sévère et de vomissements.

- Chez les femmes pesant plus de 90 kg, une diminution d'efficacité du patch est possible.

- Certaines sources conseillent d'éviter les contraceptifs oraux après une chirurgie bariatrique.

Posologie

- Le premier comprimé du premier cycle de traitement sera généralement pris le premier jour des menstruations, puis quotidiennement pendant 21 jours (ou 22 jours pour la préparation bi-

phasique). Une pause thérapeutique de 7 jours maximum sera alors observée avant de recommencer un nouveau cycle de 21 ou 22 jours, et ce sans tenir compte du moment de l'apparition des menstruations. Dans ces conditions strictes de prise, particulièrement indiquées pour les associations estro-progestatives faiblement dosées, la protection contraceptive est habituellement assurée dès le premier cycle de traitement. Si la contraception est instaurée en cours de cycle, une méthode contraceptive complémentaire s'avère nécessaire pendant les 7 premiers jours [voir *Folia de juillet 2010*]. Certaines préparations contiennent 28 comprimés par plaquette, ou 91 comprimés pour la préparation à cycle étendu; avec ces préparations, aucune pause thérapeutique ne doit être observée entre les cycles mais l'ordre des prises doit être scrupuleusement respecté.

– La pilule monophasique, le système transdermique et l'anneau vaginal peuvent être utilisés en continu pendant plusieurs cycles, ce qui peut être utile chez les femmes qui présentent des troubles menstruels tels que dysménorrhée ou migraine prémenstruelle.

Note

Certains contraceptifs bénéficient d'une «intervention spéciale» pour les jeunes femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge. Elle s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables. Le symbole J figure au niveau des conditionnements concernés. Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit pour les femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes, sans limite d'âge, si elles sont BIM [voir *Folia de juin 2020* et *Bon à Savoir de septembre 2020*].

6.2.1.1. Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif

Préparations monophasiques de première génération

MICROGYNON 50 (Bayer)

éthynylestradiol 0,05 mg lévonorgestrel 0,125 mg compr. enr. 3 x 21	R/aJ cx ⊖	7,81 €
--	-----------	--------

Préparations monophasiques de deuxième génération

ASTERLUNA CONTINU 30 (Exeltis)

phase I éthynylestradiol 0,03 mg lévonorgestrel 0,15 mg compr. pellic. (21)		
phase II placebo compr. pellic. (7)		
3 x 28 (21+7)	R/aJ cx ⊖	7,96 €
6 x 28 (21+7)	R/aJ cx ⊖	10,50 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)		

ELEONOR 20 (Sandoz)

éthynylestradiol 0,02 mg lévonorgestrel 0,1 mg compr. enr.		
3 x 21	R/J	13,00 €
6 x 21	R/J	19,31 €
13 x 21	R/aJ	35,19 €

LAVINIA (Theramex)

éthynylestradiol 0,02 mg lévonorgestrel 0,1 mg compr. pellic.		
3 x 21	R/aJ cx ⊖	8,60 €
13 x 21	R/aJ cx ⊖	18,40 €

LEVESIJALLE CONTINU 20 (Exeltis)

phase I éthynylestradiol 0,02 mg lévonorgestrel 0,1 mg compr. pellic. (21)		
phase II placebo compr. pellic. (7)		
3 x 28 (21+7)	R/J	13,00 €
6 x 28 (21+7)	R/J	19,31 €
13 x 28 (21+7)	R/aJ	35,19 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)		

LEVORICHTER 30 (Gedeon Richter)

éthynylestradiol 0,03 mg lévonorgestrel 0,15 mg compr. enr.		
3 x 21	R/aJ cx ⊖	7,96 €
6 x 21	R/aJ cx ⊖	10,50 €
13 x 21	R/aJ cx ⊖	16,68 €

LOWETTE (Pfizer)

éthynylestradiol 0,02 mg lévonorgestrel 0,1 mg compr. pellic.		
3 x 21	R/J	24,17 €

MICROGYNON 20 (Bayer)

éthynylestradiol 0,02 mg lévonorgestrel 0,1 mg compr. enr.		
3 x 21	R/J	18,31 €

MICROGYNON 30 (Bayer)

éthynylestradiol 0,03 mg lévonorgestrel 0,15 mg compr. enr.		
3 x 21	R/aJ cx ⊖	7,96 €
13 x 21	R/aJ	32,34 €

NORANELLE 20/100 (Ceres)

éthynylestradiol 0,02 mg lévonorgestrel 0,1 mg compr. pellic.		
3 x 21	R/J	13,02 €
6 x 21	R/J	20,83 €
13 x 21	R/aJ	36,10 €

NORANELLE 30/150 (Ceres)

éthinyloestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,15 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 7,96 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 10,50 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 16,68 €

STEDIRIL-30 (Pfizer)

éthinyloestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,15 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 9,81 €

LINDYNETTE 20 (Gedeon Richter)

éthinyloestradiol 0,02 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 11,28 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 17,02 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 32,50 €

LINDYNETTE 30 (Gedeon Richter)

éthinyloestradiol 0,03 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 11,28 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 17,02 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 32,50 €

Préparations monophasiques de troisième génération

DESOLINA 20 (Ceres)

éthinyloestradiol 0,02 mg
désogestrel 0,15 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 9,46 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 15,24 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 26,96 €

DESOLINA 30 (Ceres)

éthinyloestradiol 0,03 mg
désogestrel 0,15 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 9,46 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 14,28 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 25,11 €

DESORELLE 20 (Gedeon Richter)

éthinyloestradiol 0,02 mg
désogestrel 0,15 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 9,92 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 15,24 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 26,96 €

DESORELLE 30 (Gedeon Richter)

éthinyloestradiol 0,03 mg
désogestrel 0,15 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 9,92 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 14,28 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 25,11 €

FEMODENE (Bayer)

éthinyloestradiol 0,03 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 17,50 €
13 x 21 R/J 54,43 €

GAELE 20 (Ceres)

éthinyloestradiol 0,02 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 11,28 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 17,02 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 32,50 €

GAELE 30 (Ceres)

éthinyloestradiol 0,03 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 11,28 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 17,02 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 32,50 €

HARMONET (Pfizer)

éthinyloestradiol 0,02 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 15,42 €

LUMIVELA CONTINU 20 (Exeltis)

phase I
éthinyloestradiol 0,02 mg
désogestrel 0,15 mg
compr. pellic. (21)
phase II
placebo
compr. pellic. (7)
3 x 28 (21+7) R/aJ cx ⊖ 9,02 €
6 x 28 (21+7) R/aJ cx ⊖ 15,24 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

LUMIVELA CONTINU 30 (Exeltis)

phase I
éthinyloestradiol 0,03 mg
désogestrel 0,15 mg
compr. pellic. (21)
phase II
placebo
compr. pellic. (7)
3 x 28 (21+7) R/aJ cx ⊖ 9,02 €
6 x 28 (21+7) R/aJ cx ⊖ 14,28 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

MARVELON (MSD)

éthinyloestradiol 0,03 mg
désogestrel 0,15 mg
compr.
3 x 21 R/J 12,73 €
13 x 21 R/J 50,33 €

MELIANE (Bayer)

éthinyloestradiol 0,02 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 17,50 €
6 x 21 R/J 30,61 €
13 x 21 R/J 54,43 €

MERCILON (MSD)

éthinyloestradiol 0,02 mg
désogestrel 0,15 mg
compr.
3 x 21 R/J 13,88 €
13 x 21 R/J 53,56 €

MINULET (Pfizer)

éthinyloestradiol 0,03 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 15,42 €

MIRELLE (Bayer)
 phase I
 éthynylestradiol 0,015 mg
 gestodène 0,06 mg
 compr. pellic. (24)
 phase II
 placebo
 compr. pellic. (4)
 3 x 28 (24+4) R/J 24,91 €
 (pas d'interruption entre les cycles de traitement)

DAYLETTE (Gedeon Richter) Q₁D
 phase I
 éthynylestradiol 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic. (24)
 phase II
 placebo
 compr. pellic. (4)
 3 x 28 (24+4) R/J 26,07 €
 6 x 28 (24+4) R/J 43,01 €
 13 x 28 (24+4) R/J 81,30 €
 (pas d'interruption entre les cycles de traitement)

Autres préparations monophasiques

ANNAÏS 20 (Ceres) Q₁D
 éthynylestradiol (bétadex clathrate) 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 26,16 €
 6 x 21 R/J 41,86 €
 13 x 21 R/J 77,10 €

DIENOBEL (Effik) Q₁D
 éthynylestradiol 0,03 mg
 diénogest 2 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 16,67 €
 6 x 21 R/J 28,27 €
 13 x 21 R/J 50,21 €

ANNAÏS 30 (Ceres) Q₁D
 éthynylestradiol 0,03 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 27,37 €
 6 x 21 R/J 43,80 €
 13 x 21 R/J 82,87 €

DORINELLETERAMEX (Theramex) Q₁D
 éthynylestradiol 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 22,21 €
 13 x 21 R/J 68,50 €

ANNAÏS CONTINU (Ceres) Q₁D
 phase I
 éthynylestradiol (bétadex clathrate) 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic. (24)
 phase II
 placebo
 compr. pellic. (4)
 3 x 28 (24+4) R/J 27,37 €
 6 x 28 (24+4) R/J 43,80 €
 13 x 28 (24+4) R/J 82,87 €
 (pas d'interruption entre les cycles de traitement)

DORINTHERAMEX (Theramex) Q₁D
 éthynylestradiol 0,03 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 22,21 €
 13 x 21 R/J 68,50 €

ARMUNIA 20 (Sandoz) Q₁D
 éthynylestradiol 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 24,57 €
 6 x 21 R/J 40,09 €
 13 x 21 R/J 77,10 €

DROSANA 20 (Gedeon Richter) Q₁D
 éthynylestradiol 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 26,16 €
 6 x 21 R/J 41,86 €
 13 x 21 R/J 76,40 €

ARMUNIA 30 (Sandoz) Q₁D
 éthynylestradiol 0,03 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 24,18 €
 6 x 21 R/J 42,52 €
 13 x 21 R/J 82,87 €

DROSANA 30 (Gedeon Richter) Q₁D
 éthynylestradiol 0,03 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 27,37 €
 6 x 21 R/J 43,80 €
 13 x 21 R/J 82,01 €

BELLINA (Gedeon Richter) ▼
 éthynylestradiol 0,03 mg
 chlormadinone, acétate 2 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 24,95 €
 6 x 21 R/J 39,95 €
 13 x 21 R/J 69,47 €

DROSEFFIK (Effik) Q₁D
 phase I
 éthynylestradiol 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic. (24)
 phase II
 placebo
 compr. pellic. (4)
 3 x 28 (24+4) R/J 26,07 €
 6 x 28 (24+4) R/J 43,04 €
 13 x 28 (24+4) R/J 83,48 €
 (pas d'interruption entre les cycles de traitement)

BRADLEY (Sandoz) Q₁D
 phase I
 éthynylestradiol 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic. (24)
 phase II
 placebo
 compr. pellic. (4)
 3 x 28 (24+4) R/J 24,57 €
 6 x 28 (24+4) R/J 40,10 €
 13 x 28 (24+4) R/J 77,10 €
 (pas d'interruption entre les cycles de traitement)

DROSPIBEL (Effik) Q₁D
 éthynylestradiol 0,02 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 24,65 €
 6 x 21 R/J 40,16 €
 13 x 21 R/J 77,16 €
 éthynylestradiol 0,03 mg
 drospirénone 3 mg
 compr. pellic.
 3 x 21 R/J 24,24 €
 6 x 21 R/J 40,08 €
 13 x 21 R/J 80,00 €

HELEN (Ceres) ▼

éthinyloestradiol 0,03 mg			
chlormadinone, acétate 2 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	24,75 €	
6 x 21	R/J	39,60 €	
13 x 21	R/J	68,64 €	

LOUISE (Ceres) 0,03 mg

éthinyloestradiol 0,03 mg			
diénogest 2 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	25,05 €	
6 x 21	R/J	40,08 €	
13 x 21	R/J	69,47 €	

MARGOTMYLAN 20 (Mylan) 0,02 mg

éthinyloestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	27,07 €	
6 x 21	R/J	43,95 €	
13 x 21	R/J	86,24 €	

MARGOTMYLAN 30 (Mylan) 0,03 mg

éthinyloestradiol 0,03 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	28,21 €	
6 x 21	R/J	46,83 €	
13 x 21	R/J	92,75 €	

MARLIESMYLAN (Mylan) 0,02 mg

phase I			
éthinyloestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic. (24)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	28,66 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	93,39 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			

OEDIEN (Laboratoire Bailleul) 0,03 mg

phase I			
éthinyloestradiol 0,03 mg			
diénogest 2 mg			
compr. pellic. (21)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (7)			
3 x 28 (21+7)	R/J	16,67 €	
6 x 28 (21+7)	R/J	28,27 €	
13 x 28 (21+7)	R/J	50,21 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			

PERYNELLA (Exeltis) 0,02 mg

éthinyloestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
5 x 24	R/J	35,12 €	

SERISIMA CONTINU (Exeltis) 0,03 mg

phase I			
éthinyloestradiol 0,03 mg			
diénogest 2 mg			
compr. pellic. (21)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (7)			
3 x 28 (21+7)	R/J	16,67 €	
6 x 28 (21+7)	R/J	28,27 €	
13 x 28 (21+7)	R/J	50,21 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			

YADERE (Theramex) 0,02 mg

phase I			
éthinyloestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic. (24)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	22,21 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	68,50 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			

YASMIN (Bayer) 0,03 mg

éthinyloestradiol 0,03 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	34,22 €	
6 x 21	R/J	59,04 €	
13 x 21	R/J	116,04 €	

YASMINELLE (Bayer) 0,02 mg

éthinyloestradiol (bétadex clathrate) 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	32,70 €	
6 x 21	R/J	55,19 €	
13 x 21	R/J	107,70 €	

YAZ (Bayer) 0,02 mg

phase I			
éthinyloestradiol (bétadex clathrate) 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic. (24)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	34,81 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	59,42 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	116,85 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			

ZOELY (Theramex) ▼

phase I			
estradiol 1,5 mg			
nomégestrol, acétate 2,5 mg			
compr. pellic. (24)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	34,05 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	57,90 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	113,55 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			

Préparations biphasiques

Précautions particulières

– L'ordre des prises des comprimés doit être scrupuleusement respecté.
 – Lorsque l'on souhaite postposer les hémorragies de privation, on continue après le 22^e jour avec les comprimés de la phase II d'une autre plaquette.

GRACIAL (Aspen)

phase I			
éthinyloestradiol 0,04 mg			
désogestrel 0,025 mg			
compr. (7)			
phase II			
éthinyloestradiol 0,03 mg			
désogestrel 0,125 mg			
compr. (15)			
3 x 22 (7+15)	R/J	24,78 €	
13 x 22 (7+15)	R/J	61,92 €	

Préparations triphasiques**Précautions particulières**

- L'ordre des prises des comprimés doit être scrupuleusement respecté.
- Lorsque l'on souhaite postposer les hémorragies de privation, on continue après le 22^e jour avec les comprimés de la phase III d'une autre plaquette.

TRIGYNON (Bayer)

phase I	éthynylestradiol 0,03 mg lévonorgestrel 0,05 mg compr. enr. (6)		
phase II	éthynylestradiol 0,04 mg lévonorgestrel 0,075 mg compr. enr. (5)		
phase III	éthynylestradiol 0,03 mg lévonorgestrel 0,125 mg compr. enr. (10)	3 x 21 (6+5+10)	R/aJ cx ⊕ 10,00 €

TRI-MINULET (Pfizer)

phase I	éthynylestradiol 0,03 mg gestodène 0,05 mg compr. enr. (6)		
phase II	éthynylestradiol 0,04 mg gestodène 0,07 mg compr. enr. (5)		
phase III	éthynylestradiol 0,03 mg gestodène 0,1 mg compr. enr. (10)	3 x 21 (6+5+10)	R/J cx ○ 14,92 €

TRINORDIOL (Pfizer)

phase I	éthynylestradiol 0,03 mg lévonorgestrel 0,05 mg compr. enr. (6)		
phase II	éthynylestradiol 0,04 mg lévonorgestrel 0,075 mg compr. enr. (5)		
phase III	éthynylestradiol 0,03 mg lévonorgestrel 0,125 mg compr. enr. (10)	3 x 21 (6+5+10)	R/J 14,60 €

TRIODENE (Bayer)

phase I	éthynylestradiol 0,03 mg gestodène 0,05 mg compr. enr. (6)		
phase II	éthynylestradiol 0,04 mg gestodène 0,07 mg compr. enr. (5)		
phase III	éthynylestradiol 0,03 mg gestodène 0,1 mg compr. enr. (10)	3 x 21 (6+5+10)	R/aJ cx ○ 11,96 €

Préparations séquentielles**Précautions particulières**

- L'ordre des prises des comprimés doit être scrupuleusement respecté.

QLAIRA (Bayer)

phase I	estradiol, valérate 3 mg compr. pellic. (2)		
phase II	estradiol, valérate 2 mg diénogest 2 mg compr. pellic. (5)		
phase III	estradiol, valérate 2 mg diénogest 3 mg compr. pellic. (17)		
phase IV	estradiol, valérate 1 mg compr. pellic. (2)		
phase V	placebo compr. pellic. (2)	3 x 28 (2+5+17+2+2)	R/J 39,32 € (pas d'interruption entre les cycles de traitement)

Préparations à cycle étendu**Précautions particulières**

- L'ordre des prises des comprimés doit être scrupuleusement respecté.

SEASONIQUE (Theramex) ▼

phase I	lévonorgestrel 0,15 mg éthynylestradiol 0,03 mg compr. pellic. (84)		
phase II	éthynylestradiol 0,01 mg compr. pellic. (7)	1 x 91 (84+7)	R/J 29,28 € (pas d'interruption entre les cycles de traitement)

6.2.1.2. Estroprogestatifs transdermiques à usage contraceptif

Posol. une application par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une pause thérapeutique d'une semaine

EVRA (Janssen-Cilag)

éthynylestradiol 0,034 mg/24 h norelgestromine 0,203 mg/24 h dispositif transderm.	9	R/J 34,05 €
--	---	-------------

6.2.1.3. Estroprogestatifs vaginaux à usage contraceptif

Posol. une application par mois; retirer l'anneau après 3 semaines et mettre en place un nouvel anneau après une pause thérapeutique d'une semaine

CIRCLET (MSD)

étonogestrel 0,12 mg/24 h éthynylestradiol 0,015 mg/24 h système de diffusion vag.	3	R/J 32,60 €
--	---	-------------

IZZYPING (Exeltis)

étonogestrel 0,12 mg/24 h éthynylestradiol 0,015 mg/24 h système de diffusion vag.	3	R/J 31,64 €
	6	R/J 57,20 €

MYLOOP (Ceres)

étonogestrel 0,12 mg/24 h			
éthinyloestradiol 0,015 mg/24 h			
système de diffusion vag.			
3	R/J	30,42 €	
6	R/J	52,84 €	

NUVARING (MSD)

étonogestrel 0,12 mg/24 h			
éthinyloestradiol 0,015 mg/24 h			
système de diffusion vag.			
1	R/J	17,95 €	
(+ 1 applic.)			
3	R/J	39,57 €	
(+ 3 applic.)			

RINGAFEMA (Mylan)

étonogestrel 0,12 mg/24 h			
éthinyloestradiol 0,015 mg/24 h			
système de diffusion vag.			
1	R/J	13,99 €	
3	R/J	30,86 €	
6	R/J	53,77 €	

6.2.2. PROGESTATIFS À USAGE CONTRACEPTIF**Positionnement**

– Voir 6.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Contraception: seuls (minipluile, piqûre contraceptive intramusculaire ou sous-cutanée, implant sous-cutané ou intra-utérin), ou en association à des estrogènes (voir 6.2.1.).
- Médroxyprogestérone: aussi en oncologie (voir 6.6.).

Contre-indications

- **Grossesse** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).
- Cancer du sein ou cancer gynécologique, ou antécédents (sauf dans le cadre du traitement).
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Artériopathie sévère.
- Thrombo-embolie veineuse active.
- Insuffisance hépatique sévère; pour certaines spécialités aussi tumeurs hépatiques (RCP).
- Drosprénone: aussi insuffisance rénale aiguë ou sévère.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, acné, alopecie, hirsutisme, rash, urticaire, rétention hydrosodée, prise de poids, kystes ovariens, mastodynie.
- Diminution de la libido, céphalées, vertiges, fatigue, tendances dépressives, troubles du sommeil.
- Troubles menstruels: souvent pertes de sang irrégulières (*spotting*); aménorrhées prolongées à l'arrêt du traitement, plus fréquentes avec les formes retard injectables, les implants ou en cas de prise continue; dysménorrhée.

- Dyslipidémie et intolérance au glucose: l'impact clinique n'est pas clair.
- Rare: troubles de la fonction hépatique, ictère cholestatique.
- Médroxyprogestérone: aussi diminution de la densité osseuse en cas de traitement prolongé; injection sous-cutanée: réactions locales.
- Implant à base d'étonogestrel: aménorrhée chez environ 20% des utilisatrices, possibilité de migration (rarement dans l'artère pulmonaire), difficultés lors du retrait de l'implant (risque de lésions).
- Drosprénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).

Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os ou dans un DIU, lynestrénol, noréthistérone, norgestrel) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**

Interactions

- Les progestatifs sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans *Intro. 6.3.*) et les inducteurs du CYP3A4 peuvent diminuer l'efficacité contraceptive et provoquer des hémorragies intercurrentes (*spotting*), quelle que soit la voie d'administration (p.ex. implants).
- L'efficacité contraceptive des progestatifs pourrait être diminuée en cas d'usage concomitant d'isotrétinoïne ou d'acitrétine.

Précautions particulières

- Prudence en cas d'affections hépatiques et d'hypertension.
- Prudence lors de l'association à des estrogènes chez les femmes avec un risque élevé de carcinome mammaire.
- L'innocuité après un cancer du sein n'est pas démontrée.
- Prudence en cas d'antécédents d'ictère idiopathique ou de prurit sévère pendant la grossesse.

Note

Certains contraceptifs bénéficient d'une «intervention spéciale» pour les jeunes femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge. Elle s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables. Le symbole J figure au niveau des conditionnements concernés. Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit pour les femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes, sans limite d'âge, si

elles sont BIM [voir *Folia de juin 2020* et *Bon à Savoir de septembre 2020*].

6.2.2.1. Progestatifs oraux à usage contraceptif («minipilule»)

Désogestrel

Posol. 75 µg p.j. en 1 prise sans interruption

CERAZETTE (MSD)

désogestrel compr. pellic.			
3 x 28 x 75 µg	R/J	27,66 €	
13 x 28 x 75 µg	R/J	76,56 €	

DESIRETT (Exeltis)

désogestrel compr. pellic.			
3 x 28 x 75 µg	R/J	18,89 €	
6 x 28 x 75 µg	R/J	29,00 €	

DESOCEANE (Gedeon Richter)

désogestrel compr. pellic.			
3 x 28 x 75 µg	R/J	19,74 €	
6 x 28 x 75 µg	R/J	32,68 €	

DESOGESTREL BESINS (Besins)

désogestrel compr. pellic.			
3 x 28 x 75 µg	R/J	21,38 €	
6 x 28 x 75 µg	R/J	32,56 €	

DESOPOP (Effik)

désogestrel compr. pellic.			
3 x 28 x 75 µg	R/J	20,02 €	
6 x 28 x 75 µg	R/J	34,38 €	
13 x 28 x 75 µg	R/J	66,73 €	

LUEVA (MSD)

désogestrel compr. pellic.			
3 x 28 x 75 µg	R/J	19,84 €	
6 x 28 x 75 µg	R/J	33,52 €	

NACREZ (Theramex)

désogestrel compr. pellic.			
3 x 28 x 75 µg	R/J	14,67 €	

SAPHIRENA (Sandoz)

désogestrel compr. pellic.			
3 x 28 x 75 µg	R/J	19,64 €	
13 x 28 x 75 µg	R/J	66,56 €	

Drospirénone

SLINDA (Exeltis) 0,03

phase I			
drospirénone 4 mg compr. pellic. (24)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (4)			
3 x 28 (2+4)	R/J	33,94 €	
6 x 28 (2+4)	R/J	57,69 €	

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

Lévonorgestrel

Posol. 0,03 mg p.j. en 1 prise sans interruption

La spécialité Microlut® n'est plus commercialisée depuis février 2020.

6.2.2.2. Progestatifs sous-cutanés à usage contraceptif («piqûre contraceptive»)

SAYANA (Pfizer)

médorogestérone, acétate susp. inj. lib. prol. s.c. [ser. préremplie]			
1 x 104 mg/0,65 ml	R/	30,69 €	

Posol. 104 mg tous les 3 mois

SAYANA (Pfizer) ▽

médorogestérone, acétate susp. inj. lib. prol. s.c. Press [ser. préremplie]			
1 x 104 mg/0,65 ml	R/	22,98 €	

Posol. 104 mg tous les 3 mois

6.2.2.3. Progestatifs intramusculaires à usage contraceptif («piqûre contraceptive»)

DEPO-PROVERA (Pfizer)

médorogestérone, acétate susp. inj. lib. prol. i.m. [flac.]			
1 x 500 mg/3,3 ml	R/a O	12,13 €	
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie]			
1 x 150 mg/1 ml	R/aJ b O	7,80 €	

(aussi usage antitumoral)

Posol. comme contraceptif: 150 mg tous les 3 mois

6.2.2.4. Implant

IMPLANON (MSD) ▽

étonogestrel implant s.c. NXT [pistolet pour implant]			
1 x 68 mg	R/J	143,59 €	

Posol. contraception: durée d'action de 3 ans

6.2.3. DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS (DIU)

Positionnement

– Voir 6.2.

– Les DIU provoquent une inflammation stérile asymptomatique (réaction à un corps étranger) au niveau de l'endomètre, ce qui empêche l'implantation de l'œuf fécondé. Le cuivre augmente

l'efficacité du DIU en renforçant la réaction inflammatoire et en exerçant un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes. La durée d'action d'un DIU au cuivre varie en fonction de la surface de cuivre. L'efficacité contraceptive est plus grande et plus longue si la surface de cuivre est $> 300 \text{ mm}^2$. Le nom de la spécialité mentionne la quantité de cuivre présente.

– Pour les DIU au lévonorgestrel, l'effet contraceptif repose entre autres sur l'atrophie de l'endomètre, ce qui empêche l'implantation de l'œuf fécondé, mais freine aussi la migration du sperme vers la cavité utérine et les trompes. De plus, le lévonorgestrel rend la glaire cervicale épaisse et collante, ce qui la rend impénétrable par les spermatozoïdes.

– Les DIU peuvent aussi être placés chez les adolescentes et les nullipares.

Indications (synthèse du RCP)

- DIU au cuivre
 - Contraception.
 - Contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé.
- DIU au lévonorgestrel
 - Contraception.
 - Ménorragie idiopathique.
 - Protection contre l'hyperplasie endométriale lors d'un traitement estrogénique de substitution.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Infections, anomalies ou tumeurs gynécologiques, saignements vaginaux inexpliqués.
- DIU au lévonorgestrel: aussi cancer du sein ou antécédents; insuffisance hépatique, tumeurs hépatiques et affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Complications locales telles que expulsion, infection, rarement perforation.
- DIU au cuivre: menstruations plus importantes, plus longues et plus douloureuses (surtout pendant les trois premiers cycles).
- DIU au lévonorgestrel
 - Diminution marquée voire disparition des menstruations (aménorrhée chez jusqu'à 30% des utilisatrices), cycles irréguliers, pertes de sang prolongées et *spotting* (surtout pendant les trois premiers cycles), kystes ovariens (parfois symptomatiques).
 - Effets hormonaux systémiques (entre autres tendances dépressives,

céphalées, acné, prise de poids et mastodynie).

Grossesse et allaitement

– **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (p.ex. lévonorgestrel dans un DIU) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**

Note

Certains contraceptifs bénéficient d'une «intervention spéciale» pour les jeunes femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge. Cette intervention est d'application aussi pour le DIU en contraception d'urgence quel que soit l'âge de la femme. Le symbole J figure au niveau des conditionnements concernés. Le symbole aJ signifie que le DIU est gratuit pour les femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes, sans limite d'âge, si elles sont BIM. Lorsqu'il s'agit d'un DIU en contraception d'urgence, le symbole aJ signifie qu'il est gratuit pour toutes les femmes, sans limite d'âge [voir *Folia de juin 2020* et *Bon à Savoir septembre 2020*].

6.2.3.1. DIU au cuivre («stérilet au cuivre»)

Posol. durée d'action de 5 ans; sauf 10 ans pour Mithra T380

CUPRALUNA OMEGA CU 375 (Meda Pharma) dispositif i.utér.	R/aJ	45,90 €
GYNEFIX 200 (Control) dispositif i.utér.	R/aJ	129,00 €
GYNEFIX 330 (Control) dispositif i.utér.	R/aJ	129,00 €
IUB BALLERINE MIDI (Titus) dispositif i.utér.	R/aJ	139,75 €
IUB SCU300B MIDI (Exeltis) dispositif i.utér.	R/aJ	139,75 €
MI-DIU LOAD 375 CU+AG (Ceres) dispositif i.utér.	R/aJ	60,00 €
MI-DIU SERT 380 CU+AG (Ceres) dispositif i.utér.	R/aJ	60,00 €
MI-DIU SERT 380 MINI CU+AG (Ceres) dispositif i.utér.	R/aJ	60,00 €
MITHRA FLEX 300 (Ceres) dispositif i.utér.	R/aJ	56,00 €
MITHRA LOAD 375 (Ceres) dispositif i.utér.	R/aJ	56,00 €
MITHRA SERT 380 (Ceres) dispositif i.utér.	R/aJ	56,00 €

MITHRA T 380 (Ceres)
dispositif i.utér. R/aJ 56,00 €

6.2.3.2. DIU au lévonorgestrel («stérilet hormonal»)

Posol. contraception: durée d'action de 5 ans; sauf 3 ans pour Jaydess

JAYDESS (Bayer) ▼ ▽

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
13,5 mg R/J 147,50 €

KYLEENA (Bayer) ▽

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
19,5 mg R/aJ 147,57 €

LEVONORTIS (Exeltis) ▽

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
52 mg R/aJ 118,06 €

LEVOSERT (Ceres)

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
52 mg R/aJ 118,06 €

MIRENA (Bayer) ▽

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
52 mg R/aJ 147,57 €

6.2.4. CONTRACEPTION D'URGENCE

Positionnement

- Voir *Tableau 6a*.
- Le dispositif intra-utérin au cuivre est la méthode la plus efficace dans le cadre de la contraception d'urgence, certainement lorsque le rapport sexuel non protégé a eu lieu pendant ou après l'ovulation. Il peut être placé jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé.
- Comme contraception hormonale d'urgence (*morning after pill*), on utilise une prise unique de lévonorgestrel ou l'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone. Plus la contraception hormonale d'urgence est prise précocement, moins il y a de risque de grossesse. Le lévonorgestrel doit être pris dans les 72 heures et l'ulipristal peut être pris jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel non protégé.
- Une contraception d'urgence n'est pas nécessaire en cas d'oubli d'une seule pilule (sauf la toute première de la plaquette) ou lorsque 2 à 7 pilules ont été oubliées pendant la semaine 2 ou 3 de la plaquette (voir *Tableau 6a*).
- Choix de la contraception d'urgence:
 - chez les femmes qui ne prenaient pas de contraception hormonale

auparavant, si le rapport sexuel non protégé a eu lieu

- il y a moins de 72 heures: le lévonorgestrel est le premier choix. Alternatives: DIU au cuivre ou ulipristal.
- il y a plus de 72 heures (et < 5 jours): le DIU au cuivre est le premier choix. Alternative: ulipristal.
- chez les femmes qui prenaient une contraception hormonale auparavant, il y a une compétition possible entre le progestatif utilisé et l'ulipristal. C'est pourquoi:
 - dans les 72 heures après un rapport sexuel non protégé, le lévonorgestrel ou le DIU au cuivre constituent le premier choix.
 - 72 heures jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé, le DIU au cuivre est le premier choix. L'ulipristal est une option de secours.

- La reprise ou l'instauration d'une contraception hormonale peut se faire
 - directement après la prise de lévonorgestrel, quelle que soit la contraception hormonale.
 - directement après la prise d'ulipristal pour les contraceptifs estroprogestatifs (excepté la toute première pilule de la plaquette).
 - 5 jours après la prise d'ulipristal s'il s'agit d'un progestatif seul («minipilule») ou si l'oubli concerne la toute première pilule d'un contraceptif estroprogestatif.
- Dans tous les cas où une contraception d'urgence est nécessaire, il est en plus impératif d'utiliser un préservatif jusqu'à la prise de 7 pilules consécutives.

Contre-indications

- **Grossesse** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).
- Utilisation répétitive au cours d'un même cycle menstruel.

Effets indésirables

- Lévonorgestrel: troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, troubles menstruels: pertes de sang irrégulières (*spotting*).
- Ulipristal: céphalées, vertiges, fatigue, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux, troubles menstruels, mastodynie.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse constitue une contre-indication.**
- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques tels que le**

lévonorgestrel, peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**Interactions**

– L'ulipristal et le lévonorgestrel sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), de sorte que l'efficacité peut diminuer en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4 [voir *Folia de janvier 2017*].

– L'utilisation de carbamazépine (au cours des 4 dernières semaines) réduit également l'efficacité de la pilule du lendemain au lévonorgestrel; cet effet peut être contrecarré en doublant le nombre de comprimés de la pilule du lendemain au lévonorgestrel; la pose d'un stérilet au cuivre par un médecin est toutefois préférable.

– Il y a une compétition possible (antagonisme) au niveau du récepteur entre les progestatifs et l'ulipristal. Les progestatifs pourraient donc diminuer l'efficacité de l'ulipristal. C'est pourquoi l'ulipristal n'est pas le premier choix de contraception d'urgence chez les femmes qui prennent une contraception hormonale contenant un progestatif (voir Positionnement). Dans ce cas, le lévonorgestrel ou le dispositif intra-utérin au cuivre sont le premier choix. Pour la même raison, il est recommandé d'attendre 5 jours après la prise d'ulipristal avant de reprendre ou d'instaurer une minipilule (progestatif seul).

Précautions particulières

– L'ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes souffrant d'asthme sévère.

Note

Certains contraceptifs bénéficient d'une «intervention spéciale» pour les jeunes

femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge. Cette intervention est d'application aussi pour la «pilule du lendemain», quel que soit l'âge de la femme. Le symbole J figure au niveau des conditionnements concernés. Lorsqu'il s'agit d'une «pilule du lendemain» le symbole aJ signifie qu'elle est gratuite pour toutes les femmes, sans limite d'âge [voir *Folia de juin 2020* et *Bon à Savoir septembre 2020*].

Lévonorgestrel

Posol. un comprimé par voie orale le plus rapidement possible après le rapport sexuel non protégé, et ce au plus tard dans les 72 heures

LEVODONNA (Sandoz)

lévonorgestrel compr. 1 x 1,5 mg	aJ	8,55 €
--	----	--------

NORLEVO (HRA Pharma)

lévonorgestrel compr. 1 x 1,5 mg	J	9,85 €
--	---	--------

POSTINOR (Gedeon Richter)

lévonorgestrel compr. 1 x 1,5 mg	aJ	9,00 €
--	----	--------

Ulipristal

Posol. un seul comprimé par voie orale le plus rapidement possible après le rapport sexuel non protégé, et ce au plus tard dans les 5 jours

ELLAONE (HRA Pharma)

ulipristal, acétate compr. pellic. 1 x 30 mg	J	24,98 €
--	---	---------

6.3. Ménopause et substitution hormonale

Ce chapitre reprend:

- les œstrogènes
- les associations estroprogestatives
- la tibolone
- l'association estradiol + cyprotérone
- l'association œstrogènes conjugués + bazédoxifène
- la prastérone
- les médicaments à base de plantes.

Positionnement

- Estrogènes
 - Plaintes subjectives de la ménopause: les œstrogènes sont le traitement le plus efficace. La dose et le type d'œstrogène peuvent être adaptés aux plaintes et à l'âge de la patiente. Un traitement par des œstrogènes initié en péri-ménopause et limité à la période des plaintes liées à la ménopause, semble sûr.
 - Atrophie des muqueuses vaginales: quand il s'agit seulement de traiter l'atrophie des muqueuses, un gel lubrifiant est la première approche. En cas de réponse insuffisante, l'estriol par voie locale, ou une faible dose d'œstrogène ou l'estriol (œstrogène biologiquement moins actif) par voie systémique peut généralement suffire.
 - Ostéoporose post-ménopausique: un traitement aux œstrogènes permet de lutter contre la perte osseuse postménopausique et peut, en cas d'administration prolongée, réduire l'incidence des fractures. En prévention de l'ostéoporose, il n'est cependant pas recommandé de traiter à long terme les femmes ménopausées par des œstrogènes (en association ou non à des progestatifs) étant donné le risque de thromboembolie et le risque (limité) de cancer du sein pour les estroprogestatifs et qu'il existe d'autres traitements à cette fin (voir *Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020*).
 - Un traitement prolongé par des œstrogènes administrés par voie systémique en monothérapie entraîne une hyperplasie de l'endomètre et un risque accru de carcinome de l'endomètre. Afin de diminuer ce risque, on associe systématiquement un progestatif lorsque l'utérus est en place (voir la rubrique «Précautions particulières»). Chez les femmes hystérectomisées, il ne faut pas associer de progestatif à l'œstrogène.
 - Il existe des indices d'un moindre risque de thrombose veineuse profonde avec les œstrogènes administrés par voie transdermique, mais des études de meilleure qualité sont nécessaires pour le confirmer.
- Phytoœstrogènes
 - Les phytoœstrogènes sont des substances d'origine végétale qui se fixent sur les récepteurs aux œstrogènes. Dans le soja (*Glycine max*), il s'agit principalement d'isoflavones. L'innocuité à long terme des phytoœstrogènes n'est pas connue, notamment chez les femmes avec des antécédents de cancer du sein. Il n'y a pas d'effet sur la densité osseuse. Il n'y a plus de phytoœstrogène enregistré comme médicament sur le marché, mais beaucoup de compléments alimentaires.
- Associations estroprogestatives
 - L'association d'un progestatif diminue le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de carcinome, mais ne l'exclut pas complètement.
 - Les progestatifs jouent probablement un rôle concernant le risque à long terme légèrement accru de carcinome mammaire dû aux associations estroprogestatives. Les données concernant la substitution hormonale à base d'œstrogènes seuls (utilisée chez les femmes après hystérectomie) sont contradictoires (voir *Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020*).
 - Les résultats d'études randomisées en prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire ont montré en général une incidence accrue d'accidents vasculaires cérébraux et de thromboembolies veineuses. Des études observationnelles récentes montrent des résultats plus rassurants.
 - La recommandation de ne pas prolonger le traitement plus longtemps que ce qui est nécessaire pour traiter les plaintes liées à la ménopause reste valable pour la plupart des femmes.

- La tibolone (voir 6.3.3.), utilisée dans le traitement des plaintes subjectives de la ménopause, a un rapport bénéfice/ risque défavorable.
- L'association estradiol + cyprotérone (voir 5.3.5.) et l'association estrogènes conjugués + bazedoxifène (voir 6.3.5.) sont aussi utilisées dans le traitement symptomatique des bouffées de chaleur liées à la ménopause. Leur place exacte n'est pas claire, entre autres à cause du risque de thromboembolie et par manque de données sur leur sécurité à long terme. L'association estradiol + cyprotérone est retirée du marché depuis août 2020.
- La prastérone (voir 6.3.6.) est aussi utilisée dans le traitement symptomatique de l'atrophie vulvovaginale liée à la ménopause. Le rapport bénéfice/risque n'est pas clair (voir *Folia de septembre 2019*).

6.3.1. ESTROGÈNES DANS LA MÉNOPAUSE

Positionnement

- Voir 6.3.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, prise de poids, mastodynie, syndrome prémenstruel, rétention hydrosodée, chloasma et rash, crampes dans les membres inférieurs.
- Modifications de la libido, céphalées, migraine, vertiges, troubles de l'humeur et dépression.
- *Spotting*, dysménorrhée, candidose vaginale.
- Intolérance au glucose.
- Hyperplasie de l'endomètre et risque accru de cancer de l'endomètre, surtout lorsqu'aucun progestatif n'est associé à l'estrogène; données contradictoires concernant le risque accru de cancer du sein avec un estrogène seul (voir *Folia de novembre 2019*, *Folia de février 2020* et *Folia de novembre 2020*).
- Thrombose veineuse profonde, probablement moins souvent avec l'administration transdermique.
- Ictère cholestatique.
- Administration transdermique et vaginale: aussi irritations locales, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

- Diminution des concentrations plasmatiques de lévothyroxine lors d'un

traitement par des estrogènes (surtout par voie orale).

- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Lors de l'utilisation par voie systémique d'estrogènes à des fins substitutives, un progestatif doit être associé chez les femmes non hystérectomisées, dans le but de diminuer le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre dû aux estrogènes. Le progestatif doit être administré pendant au moins 12 jours consécutifs par mois, mais il peut aussi être pris en continu à une dose plus faible.
- Vu le risque accru de thromboembolie veineuse, le traitement par des estrogènes doit de préférence être interrompu un mois avant une intervention chirurgicale programmée ou en cas d'immobilisation.

Posologie

- La dose mentionnée est la dose moyenne d'entretien lors d'un traitement de substitution.

6.3.1.1. Estrogènes par voie orale

AACIFEMINE (Aspen)

estriol compr. (séc.) 30 x 2 mg	R/b O	8,68 €
Posol. 1 à 8 mg p.j. en 1 prise		

ESTROFEM (Novo Nordisk)

estradiol compr. pellic. 3 x 28 x 1 mg 3 x 28 x 2 mg	R/ R/	27,55 € 27,55 €
Posol. 1 à 2 mg p.j. en 1 prise		

PROGYNOVA (Bayer)

estradiol, valérate compr. enr. 3 x 28 x 1 mg 3 x 28 x 2 mg	R/b O R/b O	8,53 € 9,51 €
Posol. 1 à 2 mg p.j. en 1 prise		

ZUMENON (Mylan EPD)

estradiol compr. pellic.			
3 x 28 x 1 mg	R/	21,57 €	
3 x 28 x 2 mg	R/	26,35 €	

Posol. 1 à 2 mg p.j. en 1 prise

6.3.1.2. Estrogènes par voie transdermique**DERMESTRIL (Besins)**

estradiol dispositif transderm. Septem			
12 x 25 µg/24 h (2,5 mg/11,25 cm ²)	R/	19,46 €	

Posol. 1 application par semaine

dispositif transderm. TTS			
26 x 25 µg/24 h (2 mg/9 cm ²)	R/	22,95 €	

26 x 50 µg/24 h (4 mg/18 cm ²)	R/	29,52 €	
8 x 100 µg/24 h (8 mg/36 cm ²)	R/	17,32 €	

Posol. 2 applications par semaine

LENZETTO (Gedeon Richter)

estradiol sol. spray transderm. (pompe doseuse)			
56 dos. 1,53 mg/1 dos.	R/	13,38 €	

Posol. 1,53 à 4,56 mg (= 1 à 3 doses) p.j. en 1 application

OESTROGEL (Besins)

estradiol gel transderm.			
80 g 0,6 mg/1 g	R/	7,12 €	
gel transderm. (pompe doseuse)			
1 x 80 g 0,6 mg/1 g	R/b O	10,17 €	
3 x 80 g 0,6 mg/1 g	R/b O	21,24 €	
(1,25 g gel = 1 pression = 0,75 mg)			

Posol. 0,75 à 1,5 mg p.j. en 1 application

SYSTEM (Theramex)

estradiol dispositif transderm. TTS			
24 x 50 µg/24 h (3,2 mg/16 cm ²)	R/	33,55 €	

Posol. 2 applications par semaine

6.3.1.3. Estrogènes par voie vaginale**AACIFEMINE (Aspen)**

estradiol crème vag.			
15 g 1 mg/1 g (+ 1 applic.)	R/	10,56 €	
ovule			
15 x 0,5 mg	R/	6,60 €	

Posol. 1 ovule ou 1 application, 2 fois par semaine

BLISSEL (Effik)

estradiol gel vag.			
30 g 50 µg/1 g (+ 1 applic.)	R/	34,24 €	

Posol. 1 application 2 fois par semaine

OEKOLP (Mylan EPD)

estradiol ovule			
24 x 0,03 mg	R/	21,22 €	

VAGIFEM (Novo Nordisk)

estradiol compr. vag.			
18 x 10 µg (+ 18 applic.)	R/	23,88 €	

Posol. 1 application 2 fois par semaine

Associations

En général, les préparations qui contiennent plusieurs principes actifs sont à déconseiller.

GYNOFLOR (Gedeon Richter)

estradiol 0,03 mg Lactobacillus acidophilus 50 mg compr. vag.			
12	R/	16,20 €	

6.3.2. ASSOCIATIONS ESTRO-PROGESTATIVES DANS LA MÉNOPAUSE**Positionnement**

– Voir 6.3.

– Les associations estroprogestatives pour la substitution hormonale sont administrées par voie orale (dispositif transdermique retiré du marché en novembre 2020). La composition de ces associations n'est pas adaptée pour inhiber l'ovulation, et celles-ci ne conviennent donc pas à un usage contraceptif.

– Les composants de certaines associations estroprogestatives peuvent aussi être prescrits séparément (voir 6.3.1. et 6.6.).

– Une prise continue est souvent accompagnée de saignements intermenstruels irréguliers (*spotting*), surtout pendant les premiers mois de traitement et en période de ménopause récente.

– Les associations séquentielles (p.ex. estrogène pendant 28 jours et ajout d'un progestatif les 14 derniers jours) entraînent généralement l'apparition d'hémorragies de privation menstruelles.

– Certaines préparations nécessitent une pause thérapeutique entre deux cycles tandis que d'autres sont prises en continu.

– Les progestatifs jouent probablement un rôle concernant le risque à long terme légèrement accru de carcinome mammaire dû aux associations estroprogestatives (voir *Folia de novembre 2019*, *Folia de février 2020* et *Folia de novembre 2020*).

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

- Voir 6.2.1. et 6.3.1.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).
- Estradiol + drospirénone: insuffisance rénale sévère (RCP).

6.3.2.1. Estroprogestatifs par voie orale*ACTIVELLE (Novo Nordisk)*

estradiol 1 mg
noréthistérone, acétate 0,5 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 48,47 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

ACTIVELLE (Impexeco)

estradiol 1 mg
noréthistérone, acétate 0,5 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 48,47 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement;
importation parallèle)

ANGELIQ (Bayer) \emptyset

estradiol 1 mg
drospirénone 2 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 54,04 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

CYCLOCUR (Bayer)

phase I
estradiol, valérate 2 mg
compr. enr. (10)
phase II
estradiol, valérate 2 mg
norgestrel 0,5 mg
compr. enr. (11)
3 x 21 (10+11) R/b O 8,96 €

DUOGESTAN (Besins)

phase I
estradiol 1 mg
compr. (25)
phase II
progestérone 200 mg
caps. molle (14)
3 x (25+14) R/ 42,00 €

FEMOSTON (Mylan EPD)

estradiol 0,5 mg
dydrogesterone 2,5 mg
compr. pellic. Low
3 x 28 R/ 43,03 €

estradiol 1 mg
dydrogesterone 5 mg
compr. pellic. Conti
3 x 28 R/ 43,03 €

phase I
estradiol 1 mg
compr. pellic. (14)
phase II
estradiol 1 mg
dydrogesterone 10 mg
compr. pellic. (14)
3 x 28 (14+14) R/ 32,14 €

phase I
estradiol 2 mg
compr. pellic. (14)
phase II
estradiol 2 mg
dydrogesterone 10 mg
compr. pellic. (14)
3 x 28 (14+14) R/ 32,14 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

FEMOSTON (Impexeco)

estradiol 0,5 mg
dydrogesterone 2,5 mg
compr. pellic. Low
3 x 28 R/ 42,38 €

estradiol 1 mg
dydrogesterone 5 mg
compr. pellic. Conti
3 x 28 R/ 42,38 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement;
importation parallèle)

KLIMEDIX (Gedeon Richter) \emptyset

estradiol 1 mg
drospirénone 2 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 43,08 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

KLIOGEST (Novo Nordisk)

estradiol 2 mg
noréthistérone, acétate 1 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 42,22 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

LACLIMELLA (Ceres)

estradiol, valérate 1 mg
diénogest 2 mg
compr.
3 x 28 R/ 41,00 €
6 x 28 R/ 71,80 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

TRISEQUENS (Novo Nordisk)

phase I
estradiol 2 mg
compr. pellic. (12)
phase II
estradiol 2 mg
noréthistérone, acétate 1 mg
compr. pellic. (10)
phase III
estradiol 1 mg
compr. pellic. (6)
3 x 28 (12+10+6) R/b O 16,00 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

VELBIENNE (Exeltis)

estradiol, valérate 1 mg
diénogest 2 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 33,29 €
6 x 28 R/ 58,25 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

6.3.2.2. Estroprogestatifs par voie transdermique

La spécialité Estalis® n'est plus commercialisée depuis juin 2020.

6.3.3. TIBOLONE

La tibolone est un 19-nor-stéroïde synthétique qui possède des propriétés progestatives, estrogéniques et androgéniques.

Positionnement

- Voir 6.3.
- Plaintes subjectives de la ménopause: la tibolone est utilisée dans les bouffées de chaleur de la ménopause. Le rapport bénéfice/risque est négatif. Les données

concernant l'innocuité à long terme de la tibolone sont limitées par rapport à celles des associations estroprogestatives. Risque accru de thromboembolie, de cancer du sein (surtout un risque accru de récurrence) et de carcinome de l'endomètre.

– Ostéoporose: la tibolone n'a pas de place dans la prévention des fractures ostéoporotiques en raison d'un risque accru d'AVC [voir Fiche de Transparence «Ostéoporose»].

Contre-indications

- Tumeurs estrogénodépendantes (carcinome de l'endomètre, carcinome mammaire) et accidents thromboemboliques artériels ou veineux, ou antécédents.
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Spotting, leucorrhée, candidose vaginale.
- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, rash, prise de poids, hypertrichose.
- Thrombo-embolie.
- Risque accru de cancer du sein (surtout un risque accru de récurrence) et de carcinome de l'endomètre.

Interactions

- Renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Posol. 2,5 mg p.j. en 1 prise

HERIA (Ceres) [Ⓢ]

tibolone			
compr.			
1 x 28 x 2,5 mg	R/		19,32 €
3 x 28 x 2,5 mg	R/		38,91 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/		62,15 €

LIVIAL (MSD) [Ⓢ]

tibolone			
compr.			
3 x 28 x 2,5 mg	R/		48,48 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/		76,80 €

SEMPRELUNA (Exeltis) [Ⓢ]

tibolone			
compr.			
3 x 28 x 2,5 mg	R/		35,00 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/		59,00 €

TIBOLINIA (Sandoz) [Ⓢ]

tibolone			
compr.			
1 x 28 x 2,5 mg	R/		21,00 €
3 x 28 x 2,5 mg	R/		38,91 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/		62,15 €

6.3.4. ESTRADIOL + CYPROTÉRONÉ

La cyprotérone est un antagoniste des récepteurs aux androgènes. Cette association est retirée du marché depuis août 2020.

Positionnement

– Voir 6.3.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Tumeurs malignes (à l'exception du carcinome prostatique), méningiome, ou antécédents.
- Diabète difficile à contrôler.
- Thromboembolie artérielle ou veineuse, ou antécédents.
- Dépression sévère.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Adynamie, dépression, diminution de la libido, céphalées, bouffées de chaleur, hypertension artérielle, troubles gastro-intestinaux, toxicité hépatique.
- Thromboembolie veineuse.
- En cas d'utilisation prolongée: diminution de la densité osseuse, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie.

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaires (taux lipidiques, glycémie).

La spécialité Climen[®] n'est plus commercialisée depuis août 2020.

6.3.5. ESTROGÈNES + BAZÉDOXIFÈNE

Le bazédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, agit comme antagoniste des récepteurs aux estrogènes au niveau de l'endomètre. Cette association n'est plus disponible depuis novembre 2020.

Positionnement

- Voir 6.3.
- L'ajout de bazédoxifène aux estrogènes conjugués réduirait le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes chez les femmes chez qui des progestatifs ne sont pas appropriés mais le risque de thromboembolie s'en trouve augmenté.

Contre-indications

- Voir 6.3.1. et 9.5.3.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Voir 6.3.1. et 9.5.3.
- Thromboembolie veineuse: tant le bazédoxifène que les estrogènes augmentent le risque.

La spécialité Duavive® n'est plus commercialisée depuis novembre 2020.

6.3.6. PRASTÉRONÉ

La prastérone, ou déhydroépiandrostérone (DHEA), est un stéroïde naturel précurseur des hormones sexuelles masculines (testostérone) et, dans une moindre mesure, féminines (estradiol).

Positionnement

- La prastérone est proposée dans le traitement des symptômes modérés à sévères liés à l'atrophie vulvo-vaginale chez les femmes ménopausées.
- Le bénéfice clinique sur l'amélioration de la dyspareunie est modeste et sa place par rapport aux autres traitements (p.ex. gels lubrifiants ou estrogènes par voie vaginale) n'est pas claire (voir *Folia de septembre 2019*).
- Les données concernant l'innocuité à long terme de la prastérone sont limitées. Des effets estrogéniques et androgéniques systémiques ne sont pas à exclure.

Contre-indications

- Voir 6.3.1.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

Effets indésirables

- Leucorrhée, infection des voies urinaires, dysplasie cervicale, acné,

- érythème, hypertrichose, céphalées, hypertension, perte ou gain de poids.
- Des effets androgéniques et estrogéniques systémiques ne sont pas à exclure.

Précautions particulières

- Une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois tous les six mois.

INTRAROSA (Endoceutics) ® ▼

prastérone ovule	R/	29,28 €
28 x 6,5 mg (+ 6 applic.)		

6.3.7. MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES**Positionnement**

- L'extrait sec de *Cimicifuga racemosa* (syn. Actée à grappe) est proposé dans le traitement des plaintes liées à la ménopause. Son mécanisme d'action n'est pas connu. Etant donné les preuves limitées d'efficacité, ce produit n'est pas à recommander [voir *Folia de juillet 2020*].

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hépatotoxicité parfois grave.
- Réactions cutanées.

DONNAFYTA MENO (Will-Pharma)

Cimicifuga racemosa (extrait sec) compr. pellic.		
30 x 6,5 mg		15,50 €
90 x 6,5 mg		37,50 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici :

- les oxytociques
- les tocolytiques.

6.4.1. OXYTOCIQUES

Positionnement

- Carbétocine (analogue de l'oxytocine à action prolongée) : prévention de l'atonie utérine après une césarienne.
- Carboprost (analogue méthylé de la prostaglandine $F_{2\alpha}$) : hémorragies du post-partum consécutives à une atonie utérine.
- Dinoprostone (prostaglandine E_2) : stimulation de la motilité utérine pour la pré-induction et l'induction du travail.
- Méthylergométrine (un alcaloïde de l'ergot de seigle) : en post-partum dans la prévention et le traitement de l'hypotonie utérine et des hémorragies.
- Misoprostol (un analogue synthétique de la prostaglandine E_1) par administration vaginale : induction du travail à partir de la 36^{ème} semaine de grossesse. Les comprimés de misoprostol, utilisés en prévention des ulcères chez certains patients sous AINS (voir 3.1.1.2.), sont utilisés *off-label* par voie orale ou vaginale dans l'induction avant la 36^{ème} semaine de grossesse, en cas d'hémorragie du post-partum et pour induire l'avortement.
- Oxytocine : stimulation de la motilité utérine en cas de contractions utérines insuffisantes, et prévention et traitement d'hémorragies du post-partum.

Contre-indications

- Carbétocine : (pré-)éclampsie, épilepsie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale (RCP).
- Carboprost : infection pelvienne non traitée, cardiopathie ou pneumopathie, insuffisance hépatique (RCP).
- Dinoprostone : situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, insuffisance rénale (RCP).
- Méthylergométrine : hypertension sévère, affection coronarienne, (pré-)éclampsie.
- Misoprostol : situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque.
- Oxytocine : situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque.

Effets indésirables

- Risque de contractions utérines exagérées, avec des conséquences néfastes pour le fœtus.
- Carboprost et dinoprostone : chez la mère : troubles gastro-intestinaux, effets cardio-vasculaires (réactions vasovagales); rarement réactions d'hypersensibilité, convulsions, bronchospasme, œdème pulmonaire, dyspnée.
- Carbétocine et oxytocine : chez la mère : hypertension, hypotension, rétention hydrosodée; chez le nouveau-né, surtout chez le prématuré : incidence accrue d'hyperbilirubinémie.
- Méthylergométrine : chez la mère : troubles gastro-intestinaux, céphalées, hypertension, arythmies, spasmes coronariens, dyspnée, œdème pulmonaire; rarement réactions d'hypersensibilité.
- Misoprostol : chez la mère : diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux (moins en cas d'administration par voie vaginale), céphalées, vertiges, rash.

Précautions particulières

- L'administration ne peut se faire que sous contrôle strict, généralement en milieu hospitalier.

METHERGIN (Novartis Pharma)

méthylergométrine, maléate
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
5 x 0,2 mg/1 ml R/b O 6,51 €

PABAL (Ferring) ⚠

carbétocine
sol. inj. i.m./i.v. [flac.]
5 x 100 µg/1 ml U.H. [138 €]

PREPIDIL (Pfizer)

dinoprostone
gel endocerv. [ser. préremplie]
1 x 0,5 mg/3 g U.H. [26 €]

PROPESS (Ferring)

dinoprostone
système de diffusion vag.
5 x 10 mg U.H. [343 €]

PROSTIN 15M (Pfizer)

carboprost (trométamol)
sol. inj. i.m. [amp.]
1 x 0,25 mg/1 ml U.H. [18 €]

PROSTIN E2 (Pfizer)

dinoprostone compr.			
10 x 0,5 mg	U.H.		[23 €]
sol. perf. i.v. [amp.]			
1 x 0,75 mg/0,75 ml	U.H.		[16 €]
1 x 5 mg/0,5 ml	U.H.		[36 €]
compr. vag.			
4 x 3 mg	U.H.		[45 €]

SYNTOCINON (Sigma-tau)

oxytocine			
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 10 UI/1 ml	R/b O		16,51 €

6.4.2. TOCOLYTIQUES**Positionnement**

– Voir *Folia d'octobre 2008 et Folia de janvier 2014*.

– Les tocolytiques sont utilisés jusqu'à la 34^e semaine de grossesse, pour autant que l'on suppose que la poursuite de la grossesse présente des avantages pour la mère et pour l'enfant.

– Il n'est pas établi dans quelle mesure le fait de postposer la naissance grâce aux tocolytiques soit à l'origine d'un meilleur pronostic pour l'enfant. Le temps gagné grâce à l'utilisation de tocolytiques peut toutefois être important pour permettre la mise en œuvre de mesures préventives (p.ex. transfert de la patiente dans un hôpital disposant d'un service de néonatalogie, traitement par des corticostéroïdes).

– Des β_2 -mimétiques (surtout le salbutamol) (voir 4.1.) sont exceptionnellement utilisés pendant une courte période pour leur action myorelaxante sur l'utérus pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication maternelle (tachycardie, hyperthyroïdie, diabète, grossesse multiple...).

– L'atosiban est un antagoniste de l'oxytocine utilisé par voie intraveineuse. Le traitement ne doit pas dépasser 48 heures, à répéter éventuellement.

– L'indométacine (voir 9.1.) est parfois utilisée pour une tocolyse de courte

durée mais son rapport bénéfice/risque est négatif (indication non reprise dans le RCP).

– Les antagonistes du calcium (voir 1.6.), surtout la nifédipine, sont aussi utilisés comme tocolytiques; les résultats sont au moins aussi bons qu'avec les β_2 -mimétiques, avec peut-être moins d'effets indésirables; cette indication ne figure pas dans le RCP.

Contre-indications

– Éclampsie et pré-éclampsie sévère, infection intra-utérine, mort fœtale in utero, hémorragies ante-partum, *placenta praevia*, décollement placentaire, rupture prématurée des membranes après 30 semaines de grossesse.

– β_2 -mimétiques: également antécédents de cardiopathie, facteurs de risque d'ischémie myocardique; ne pas administrer oralement en tant que tocolytiques [voir *Folia de janvier 2014*].

Effets indésirables

– β_2 -mimétiques

- Chez la mère: tachycardie, agitation, tremblements, nausées, vomissements, sudation, congestion faciale, hyperglycémie, hypokaliémie, œdème pulmonaire.

- Chez le nouveau-né: tremblements, hyperglycémie, acidocétose.

– Atosiban: chez la mère: irritations au site d'injection, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, tachycardie, hypotension, hyperglycémie, acidocétose.

– Antagonistes du calcium: chez la mère: hypotension (voir 1.6.).

TRACTOCILE (Ferring)

atosiban (acétate)			
sol. inj. i.v. [flac.]			
1 x 6,75 mg/0,9 ml	U.H.		[20 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 37,5 mg/5 ml	U.H.		[61 €]

6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée

Ce chapitre reprend :

- le citrate de clomifène
- les gonadotrophines.

La progestérone naturelle (par voie orale, vaginale ou injectable, voir 6.6.1., 6.6.3. et 6.6.4.) ou un de ses dérivés (dydrogestérone, voir 6.6.1.) peut être prescrite pour soutenir la phase lutéale si une déficience du corps jaune est suspectée, notamment chez les femmes chez qui l'ovulation a été induite par des gonadotrophines.

6.5.1. CLOMIFÈNE

Le clomifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, augmente, en raison de son effet antiestrogène au niveau de l'hypothalamus, la fréquence de la sécrétion pulsatile de GnRH (gonadotrophine), avec une hausse passagère des concentrations en LH et FSH.

Positionnement

– L'administration de clomifène pour augmenter la fertilité chez les femmes ayant un cycle ovulatoire normal ne se justifie pas.

Indications (synthèse du RCP)

– Stimulation de la maturation des follicules et induction de l'ovulation en cas d'anovulation ou d'oligo-ovulation consécutives à un dysfonctionnement hypothalamique.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Kystes ovariens (sauf en cas de syndrome des ovaires polykystiques).
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Tumeurs hormono-dépendantes.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, mastodynie, troubles gastro-intestinaux.
- Incidence accrue de grossesses multiples et de grossesse ectopique.
- Kystes ovariens fonctionnels, imposant l'arrêt momentané du traitement.
- Rare: hyperstimulation ovarienne, troubles de la vision, céphalées.
- Les suspicions d'augmentation du risque de cancer de l'ovaire par les inducteurs de l'ovulation n'ont pas été confirmées par des études avec une durée de traitement de moins de 12 cycles.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse est une contre-indication.**

CLOMID (Sanofi Belgium) ®

clomifène, citrate
compr. (séc.)
10 x 50 mg R/b O 9,44 €

6.5.2. GONADOTROPHINES

L'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) sont des gonadotrophines ou hormones gonadotropes qui sont sécrétées chez l'homme et la femme par l'hypophyse antérieure. La gonadotrophine chorionique humaine (HCG) est sécrétée par le placenta et les tumeurs trophoblastiques. L'HCG et la LH ont une structure et des propriétés globalement semblables, mais leurs effets physiologiques diffèrent. La ménotropine (gonadotrophine ménopausique humaine, HMG) contient des quantités bio-équivalentes de LH et de FSH.

L'urofollitropine (FSH purifiée) est extraite d'urine humaine. D'autres gonadotrophines sont extraites d'urines de femmes enceintes (pour l'HCG) ou de femmes ménopausées (pour l'HMG); on dispose aussi de FSH biosynthétique (corifollitropine et follitropine), de LH biosynthétique (lutropine) et de HCG biosynthétique (choriogonadotropine).

Indications (synthèse du RCP)

- Femme
 - Ménotropine, follitropine et urofollitropine:
 - diminution de la fertilité consécutive à une anovulation.
 - Ménotropine, follitropine, corifollitropine et urofollitropine:
 - hyperstimulation des ovaires dans le cadre d'une procréation médicalement assistée.
 - Gonadotrophine chorionique humaine et synthétique:
 - déclenchement de l'ovulation après maturation des follicules par l'HMG ou la follitropine;

- timing de l'ovulation dans le cadre de l'insémination intra-utérine ou timing de la ponction d'ovocytes en cas de fécondation in vitro;
- soutien de la phase lutéale, notamment en cas de cycles induits artificiellement.

– Homme

- Induction de la spermatogenèse en cas de stérilité due à une oligozoospermie ou azoospermie en raison d'un hypogonadisme hypogonadotrope.
- Cryptorchidie à testicules non rétractiles.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**

– Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne non dus à un syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne, certaines malformations des organes génitaux, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, tumeurs ou carcinomes hormono-dépendants, saignements vaginaux inexplicables.

– Corifollitropine alpha: aussi syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

– Choriogonadotrophine alpha: aussi grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois, affection thromboembolique active.

Effets indésirables

– Réactions au site d'injection.

– Céphalées, troubles de l'humeur.

– Ovulations multiples, avec un risque de grossesse multiple.

– Hyperstimulation ovarienne avec risque d'apparition de kystes ovariens avec gêne abdominale, ascite, rarement torsion ovarienne et rupture.

– Réactions allergiques.

– Urofollitropine: aussi constipation.

– Les suspicions d'augmentation du risque de cancer ovarien par les inducteurs de l'ovulation n'ont pas été confirmées.

Précautions particulières

– Gonadotrophine chorionique: utiliser avec prudence chez les patients masculins en cas d'insuffisance cardiaque.

– Les gonadotrophines sont à utiliser avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque de thrombose (antécédents personnels ou familiaux, thrombophilie, obésité sévère).

Grossesse et allaitement

– **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Gonadotrophine chorionique

PREGNYL (MSD) Ⓢ

gonadotrophine chorionique (HCG)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c. [2x flac.]
3 x 1.500 UI + 1 ml solv.

R/b	○	10,55 €
1 x 5.000 UI + 1 ml solv.	R/	6,94 €

Choriogonadotrophine alfa (HCG biosynthétique)

OVITRELLE (Merck) Ⓢ

choriogonadotrophine alfa (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]

1 x 250 µg/0,5 ml	R/	44,17 €
-------------------	----	---------

Corifollitropine alfa (FSH biosynthétique)

ELONVA (MSD) Ⓢ

corifollitropine alfa (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]

1 x 0,1 mg/0,5 ml	U.H.	[577 €]
1 x 0,15 mg/0,5 ml	U.H.	[577 €]

Follitropine alfa (FSH biosynthétique)

BEMFOLA (Gedeon Richter)

follitropine alfa (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]

1 x 75 UI/0,125 ml	U.H.	[30 €]
1 x 150 UI/0,25 ml	U.H.	[56 €]
1 x 225 UI/0,375 ml	U.H.	[81 €]
1 x 300 UI/0,5 ml	U.H.	[107 €]

GONAL-F (Merck)

follitropine alfa (biosynthétique)

sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 x 75 UI + 1 ml solv. R/b! ○ 36,33 €
(+ seringues graduées pour les injections)

sol. inj. s.c. [stylo prérempli]		
1 x 300 UI/0,5 ml	R/	117,69 €
1 x 450 UI/0,75 ml	R/	170,36 €
1 x 900 UI/1,5 ml	R/	327,08 €

OVALEAP (Theramex)

follitropine alfa (biosynthétique)

sol. inj. s.c. [cart.] pour Ovaleap Pen

1 x 300 UI/0,5 ml	R/	96,20 €
1 x 450 UI/0,75 ml	R/	138,33 €
1 x 900 UI/1,5 ml	R/	263,71 €

Follitropine bêta (FSH biosynthétique)

PUREGON (MSD)

follitropine bêta (biosynthétique)

sol. inj. s.c. [cart.] pour Puregon Pen

1 x 300 UI/0,36 ml	R/b! ○	97,90 €
1 x 600 UI/0,72 ml	R/b! ○	181,54 €
1 x 900 UI/1,08 ml	R/b! ○	267,46 €

Follitropine delta (FSH biosynthétique)*REKOVELLE (Ferring) ▼*

follitropine delta (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
1 x 12 µg/0,36 ml	R/	99,24 €	
1 x 36 µg/1,08 ml	R/	277,32 €	
1 x 72 µg/2,16 ml	R/	544,44 €	

Ménotropine*FERTINORM (Goodlife) Ⓢ ▼*

ménotropine (HMG) (FSH 75 UI + LH 75 UI)			
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c. Kit			
	[flac. + ser. préremplie]		
10 x + 1 ml solv.	R/	203,86 €	

MENOPUR (Ferring) Ⓢ

ménotropine (HMG) (FSH 75 UI + LH 75 UI)			
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c. [flac. + amp.]			
10 x + 1 ml solv.	R/	194,66 €	

ménotropine (HMG) (FSH 600 UI + LH 600 UI)			
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.			
	[flac. + ser. préremplie]		
1 x + 1 ml solv.	R/	165,15 €	

ménotropine (HMG)			
(FSH 1 200 UI + LH 1 200 UI)			
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.			
	[flac. + ser. préremplie]		
1 x + 1 ml solv.	R/	320,09 €	

Follitropine alfa + lutropine alfa (FSH biosynthétique + LH biosynthétique)*PERGOVERIS (Merck) Ⓢ*

follitropine alfa (biosynthétique) 300 UI/0,48 ml			
(150 UI/1 dos.)			
lutropine alfa (biosynthétique) 150 UI/0,48 ml			
(75 UI/1 dos.)			
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
1 x 2 dos.	R/	163,77 €	
follitropine alfa (biosynthétique) 450 UI/0,72 ml			
(150 UI/1 dos.)			
lutropine alfa (biosynthétique) 225 UI/0,72 ml			
(75 UI/1 dos.)			
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
1 x 3 dos.	R/	240,56 €	
follitropine alfa (biosynthétique) 900 UI/1,44 ml			
(150 UI/1 dos.)			
lutropine alfa (biosynthétique) 450 UI/1,44 ml			
(75 UI/1 dos.)			
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
1 x 6 dos.	R/	470,92 €	

Urofollitropine*FOSTIMON (Goodlife)*

urofollitropine (isolé de l'HMG)			
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. Kit			
	[flac. + ser. préremplie]		
10 x 150 UI + 1 ml solv.	R/	391,16 €	

6.6. Progestatifs

- Progestérone: seule la forme micronisée est active par voie orale; la forme micronisée peut aussi être administrée par voie vaginale en vue d'obtenir un effet systémique.

- On utilise surtout des progestatifs synthétiques dérivés de la progestérone, de la 17- α -hydroxyprogestérone, de la testostérone, de la nortestostérone ou de la norprogestérone.

- Le lynestrénol, la noréthistérone, le norgestrel et le lévonorgestrel ont des propriétés androgéniques; le désogestrel, le diénogest, le norgestimate et le gestodène ont peu de propriétés androgéniques. Ceci peut être important pour préciser les indications et les contre-indications.

- Les progestatifs et les associations estroprogestatives pour la contraception et pour les plaintes liées à la ménopause ou pour la substitution hormonale sont discutés aux points 6.2. et 6.3.

Positionnement

– Les progestatifs peuvent être administrés de façon cyclique ou en continu; un traitement cyclique (de 10 à 14 jours) n'a de sens qu'en présence d'une imprégnation estrogénique suffisante pendant les semaines précédentes.

– Les progestatifs n'ont pas de place dans le traitement de la dysménorrhée, des ménorragies et du syndrome prémenstruel, à l'exception du dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel qui peut être utilisé dans les ménorragies idiopathiques (voir 6.2.3.2.).

– La progestérone naturelle (par voie orale ou vaginale) ou un de ses dérivés (la dydrogestérone) peut être prescrite pour soutenir la phase lutéale si une déficience du corps jaune est suspectée, surtout chez les femmes chez qui l'ovulation a été induite par des gonadotrophines (voir 6.5.2.) ou des analogues de la gonadotrophine (voir 5.3.6.).

– Des pertes sanguines pendant le premier trimestre de la grossesse (menace d'avortement) sont rarement le signe d'une carence en progestérone, et ne constituent pas en soi une indication pour un traitement par la progestérone.

– Dans l'endométriose, le diénogest ne présente pas de plus-value par rapport aux autres progestatifs (voir *Folia de janvier 2019*).

– La progestérone par voie locale est proposée sans beaucoup d'arguments en cas de mastopathies et de mastodynies bénignes.

Indications (synthèse du RCP)

– Contraception: seuls (minipilule, piqûre contraceptive, implant, DIU), ou en association à des estrogènes (voir 6.2.1. et 6.2.2.).

– Contraception d'urgence (*morning after pill*, voir 6.2.4.).

– Substitution après la ménopause (voie orale, transdermique): en association à des estrogènes (voir 6.3.2.).

– Induction d'une hémorragie de privation en cas d'aménorrhée ou de saignements anovulatoires.

– Infertilité, fausse couche ou menace d'avortement: uniquement dans les cas consécutifs à une déficience du corps jaune.

– Menace d'accouchement prématuré dans certains groupes à risque.

– Pour retarder les menstruations.

– Endométriose.

– Ménorragies idiopathiques (DIU au lévonorgestrel, voir 6.2.3.2.).

– Cancers hormonodépendants, p.ex. de l'endomètre ou de la prostate; indication spécifiée au niveau des spécialités concernées.

– Mastodynies essentielles ou associées à une mastopathie bénigne (voie transdermique).

Contre-indications

– **Grossesse** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).

– Cancer du sein ou cancer gynécologique, ou antécédents (sauf dans le cadre d'un traitement).

– Saignements vaginaux inexpliqués.

- Artériopathie sévère.
- Antécédents d'ictère idiopathique ou prurit sévère pendant la grossesse.
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance hépatique sévère et les tumeurs hépatiques sont mentionnées en tant que contre-indications dans le RCP.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, rétention hydrosodée, prise de poids.
- Diminution de la libido, céphalées, fatigue, tendances dépressives.
- Troubles menstruels (*spotting*) pendant le traitement, aménorrhées plus ou moins prolongées à l'arrêt d'un traitement de longue durée.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose: la signification clinique n'est pas claire.
- Rare: ictère cholestatique et urticaire.
- Dérivés à action androgénique: acné, séborrhée, alopecie et hirsutisme.

Grossesse et allaitement

- L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs ayant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel par voie orale ou en DIU, lynestrérol, noréthistérone, norgestrel) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.

Interactions

- Voir 6.2.2.

Précautions particulières

- La prudence s'impose chez les femmes avec des antécédents ou des facteurs de risque de thromboembolie, en cas d'hypertension, et en cas d'association à des estrogènes chez les femmes avec un risque élevé de carcinome mammaire.

Posologie

- Les posologies ci-dessous ne sont mentionnées que pour les indications non oncologiques; étant donné la nécessité d'une adaptation individuelle de la posologie dans les tumeurs hormono-dépendantes, celle-ci n'est pas mentionnée.

6.6.1. VOIE ORALE

					<i>ORGAMETRIL (MSD)</i>		
<i>DUPHASTON (Mylan EPD)</i>					lynestrérol compr. (séc.) 30 x 5 mg (aussi usage antitumoral)	R/b ○	7,19 €
dydrogesterone compr. pellic. (séc.) 42 x 10 mg	R/b ○	16,35 €			<i>Posol. 2,5 à 10 mg p.j. en 1 prise</i>		
<i>Posol. 10 à 40 mg p.j. en 1 prise</i>							
					<i>PROGEBEL (Effik)</i>		
<i>LUTENYL (Theramex)</i>					progesterone (micronisée) caps. molle		
nomégestrol, acétate compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/b ⊕	12,20 €			90 x 100 mg	R/b ⊕	13,50 €
90 x 5 mg	R/b ○	22,37 €			45 x 200 mg	R/b ⊕	13,50 €
<i>Posol. 5 mg p.j. en 1 prise</i>					90 x 200 mg	R/b ⊕	21,48 €
					<i>Posol. 200 à 300 mg p.j. en 1 à 2 prises</i>		
					<i>PROVERA (Pfizer)</i>		
<i>MEGACE (Bausch & Lomb)</i>					médroxyprogesterone, acétate compr.		
mégestrol, acétate compr. (séc.) 30 x 160 mg (uniquement usage antitumoral)	R/a ○	41,83 €			24 x 5 mg	R/b ○	6,92 €
					30 x 10 mg	R/b ○	9,03 €
					50 x 100 mg	R/a ⊕	21,07 €
					40 x 250 mg	R/a ⊕	32,75 €
					25 x 400 mg	R/a ⊕	30,36 €
					30 x 500 mg	R/a ⊕	41,47 €
<i>NOGEST (Ceres)</i>					(aussi usage antitumoral)		
nomégestrol, acétate compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/b ⊕	11,44 €			<i>Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise</i>		
90 x 5 mg	R/b ⊕	18,84 €					
<i>Posol. 5 mg p.j. en 1 prise</i>							
					<i>UTROGESTAN (Besins)</i>		
<i>NOMEGESTROL STRAGEN (BePharBel)</i>					progesterone (micronisée) caps. molle or.		
nomégestrol, acétate compr. (séc.) 10 x 5 mg	R/	7,05 €			30 x 100 mg	R/b ⊕	7,61 €
					90 x 100 mg	R/b ⊕	13,50 €
					45 x 200 mg	R/b ⊕	13,50 €
<i>Posol. 5 mg p.j. en 1 prise</i>					<i>Posol. 200 à 300 mg p.j. en 1 à 2 prises</i>		

VISANNETTE (Bayer)

diénogest
compr.
84 x 2 mg R/ 134,22 €
Posol. endométriose: 2 mg p.j. en 1 prise

CRINONE (Merck)

progestérone (micronisée)
gel vag. (unidoses) [8 %]
15 x 90 mg/1,125 g R/ 49,95 €

6.6.2. VOIE TRANSDERMIQUE**PROGESTOGEL (Besins)**

progestérone
gel transderm.
80 g 10 mg/1 g R/ 9,11 €

UTROGESTAN (Besins)

progestérone (micronisée)
caps. molle vag. R/b O 16,70 €
45 x 200 mg

6.6.3. VOIE VAGINALE**AMELGEN (Gedeon Richter)**

progestérone
ovule
15 x 400 mg R/ 25,99 €
45 x 400 mg R/ 48,10 €

6.6.4. VOIE PARENTÉRALE**INPROSUB (Goodlife)**

progestérone
sol. inj. i.m./s.c. [flac.] R/ 45,18 €
7 x 25 mg/1,119 ml

6.7. Antiprogestatifs

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative.

Positionnement

– La mifépristone est utilisée pour l'interruption volontaire de grossesse et pour l'induction du travail lors de mort *in utero*.

Contre-indications

- Allaitement.
- Insuffisance surrénale.
- Asthme grave.
- Grossesse ectopique.

Effets indésirables

- Saignements vaginaux et contractions utérines.
- Troubles gastro-intestinaux, rash.

Grossesse et allaitement

- L'allaitement est une contre-indication.

Interactions

- La mifépristone est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Note

La mifépristone ne peut être délivrée que dans une pharmacie hospitalière sur présentation d'une prescription et d'une attestation d'un médecin, en double exemplaire. Une information détaillée peut être obtenue auprès du pharmacien hospitalier.

MIFEGYNE (Pharma Logistics)

mifépristone
compr.
3 x 200 mg U.H. [56 €]

6.8. Lactation et hyperprolactinémie

Positionnement

- *Stimulation de la lactation*
 - Voir *Folia de novembre 2017*.
 - La dompéridone (voir 3.4.1.) est parfois utilisée pour stimuler la lactation mais un effet cliniquement pertinent n'est pas prouvé dans la grande majorité des cas. Cette indication n'est pas reprise dans le RCP de la dompéridone.
 - Le métoclopramide est à déconseiller dans cette indication.
- *Suppression de la lactation*
 - Voir *Folia de novembre 2014*.
 - Pour supprimer la lactation, on utilise les agonistes dopaminergiques bromocriptine et cabergoline, deux dérivés de l'ergot. La bromocriptine est surtout utilisée dans la maladie de Parkinson et est discutée au point 10.6.2.
 - Etant donné les effets indésirables des médicaments proposés, des mesures non médicamenteuses (p.ex. soutien adéquat des seins, application de compresses froides) sont à préférer pour la prévention et la suppression de la lactation. Si nécessaire on aura recours à un analgésique tel que le paracétamol ou un AINS.
- *Hyperprolactinémie*
 - Dans l'hyperprolactinémie, on utilise la cabergoline et le quinagolide (qui n'est pas un dérivé de l'ergot).

Indications (synthèse du RCP)

- Cabergoline: suppression de la lactation et hyperprolactinémie.
- Quinagolide: hyperprolactinémie.

Contre-indications

- Cabergoline: psychose, affections cardio-vasculaires sévères; fibrose pulmonaire ou valvulopathie, ou antécédents; hypertension non contrôlée; hypertension artérielle gravidique, (pré)-éclampsie.
- Quinagolide: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Hypotension orthostatique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.
- Comportement compulsif, p.ex. jeux pathologiques [voir *Folia de mars 2019*] et hypersexualité en cas d'utilisation chronique des agonistes dopaminergiques.
- Cabergoline: rarement aussi, comme avec les autres dérivés de l'ergot (voir 10.6.2.), réactions inflammatoires telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétro-péritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée, spasmes vasculaires, hallucinations, réactions psychotiques.

Grossesse et allaitement

- En cas de désir de grossesse lors du traitement de l'hyperprolactinémie, la prise de bromocriptine, de cabergoline ou de quinagolide doit être interrompue dès que le diagnostic de grossesse est posé. En cas de tumeur hypophysaire importante, le traitement est parfois poursuivi pendant la grossesse, sous surveillance rapprochée.
- En l'absence de désir de grossesse, il est préférable d'instaurer une contraception non hormonale.

Cabergoline

Posol.

- prévention de la lactation: une seule prise de 1 mg le premier jour du post-partum
- suppression de la lactation: 0,25 mg toutes les 12 h pendant 2 jours

DOSTINEX (Pfizer)

cabergoline compr. (séc.) 2 x 0,5 mg	R/	29,50 €
--	----	---------

SOSTILAR (Pfizer)

cabergoline compr. (séc.) 8 x 0,5 mg	R/! O	33,54 €
--	-------	---------

CABERGOLINE TEVA (Teva)

cabergoline compr. (séc.) 2 x 0,5 mg	R/	22,35 €
--	----	---------

QuinagolideNORPROLAC (Ferring) O_4P

phase I

quinagolide (chlorhydrate) 25 μg
compr. (3)

phase II

quinagolide (chlorhydrate) 50 μg
compr. (3)6 (3+3) R/b! O 9,09 €

quinagolide (chlorhydrate)

compr.
30 x 75 μg R/b! O 38,26 €**6.9. Médicaments divers utilisés en gynéco-obstétrique****Positionnement**

– L'extrait sec de *Vitex agnus-castus* est proposé sans beaucoup d'arguments dans le traitement du syndrome prémenstruel [voir *Folia de juillet 2020*].

Contre-indications

– Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Réactions allergiques, céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux.

Interactions

– En raison des effets dopaminergiques et estrogéniques des fruits de *Vitex agnus-castus*, des interactions avec des agonistes et antagonistes dopaminergiques, des estrogènes et des antiestrogènes ne peuvent être exclues.

Précautions particulières

– La prudence s'impose chez les patientes avec des tumeurs estrogénodépendantes ou des troubles hypothalamo-hypophysaires (p.ex. prolactinome), ou des antécédents.

DONNAFYTA PREMENS (Will-Pharma)

Vitex agnus-castus (extrait sec)

compr. pellic.

30 x 4 mg 8,68 €

90 x 4 mg 20,75 €

7. Système urogénital

- 7.1. Troubles de la fonction vésicale
- 7.2. Hypertrophie bénigne de la prostate
- 7.3. Troubles de l'érection
- 7.4. Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux

Les médicaments utilisés dans les infections urogénitales sont repris en 11.1.; les médicaments utilisés dans les affections néoplasiques sont repris en 5. *Système hormonal* et 13. *Médicaments antitumoraux*. Dans l'énurésie nocturne et la nycturie, on utilise parfois aussi des médicaments (surtout la desmopressine, voir 5.5.2.), en plus de l'approche non médicamenteuse.

7.1. TROUBLES DE LA FONCTION VÉSICALE

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Prise en charge de l'incontinence urinaire».

– Des mesures non médicamenteuses (restriction hydrique le soir, perte de poids en cas d'obésité, entraînement vésical et renforcement des muscles pelviens) améliorent l'incontinence urinaire et constituent la première étape de la prise en charge. Il existe peu d'études rigoureuses ayant comparé une prise en charge médicamenteuse à une prise en charge non médicamenteuse, ou à une association des deux.
– *Instabilité vésicale avec incontinence* (syn. *incontinence d'urgence* ou *incontinence impérieuse*) ou *sans incontinence*

- La base de la prise en charge est non médicamenteuse: entraînement vésical.
- Les anticholinergiques procurent une amélioration symptomatique modeste; l'efficacité des différents anticholinergiques est comparable, et l'effet placebo est important. Ils ne semblent pas plus efficaces que l'entraînement vésical et présentent un risque significatif d'effets indésirables.
- Le mirabégron, un agoniste des récepteurs β_3 -adrénergiques, n'est pas plus efficace que les anticholinergiques et est associé à un risque accru d'effets indésirables, entre autres cardiovasculaires [voir *Folia de décembre 2016* et *Folia de janvier 2019*].
- La toxine botulique (voir 10.8.) est proposée dans certains cas de dysfonction vésicale résistants au traitement.

– *Incontinence d'effort* (syn. *incontinence de stress*)

- Les exercices de renforcement du plancher pelvien sont la base de la prise en charge, les médicaments n'ont pas de rôle important.

- La duloxétine (un antidépresseur, voir 10.3.2.2.) a une efficacité très limitée et provoque fréquemment des effets indésirables. L'association de la duloxétine à des exercices pelviens n'apporte pas de plus-value pertinente du point de vue clinique par rapport aux exercices pelviens seuls.
- *Atonie vésicale*: le béthanéchol, un parasymphaticomimétique, est proposé, mais son utilisation est controversée. Les α -bloquants sont utilisés mais ils n'ont aucun effet sur la contractilité de la vessie et cette indication ne figure pas dans le RCP.

– *Incontinence par regorgement*: la prise en charge dépend de son étiologie et requiert souvent un auto-sondage intermittent ou une intervention chirurgicale.
– On utilise de plus en plus la classification des troubles de la fonction vésicale suivante:

- Symptômes dus à des troubles de remplissage de la vessie: incontinence d'effort, instabilité vésicale, nycturie, énurésie.
- Symptômes dus à des problèmes de vidange vésicale: obstruction (voir 7.2.), dysfonctionnement du sphincter, atonie vésicale.

7.1.1. Médicaments de l'instabilité vésicale

Positionnement

– Voir 7.1.

Indications (synthèse du RCP)

– Incontinence d'urgence due à une instabilité vésicale.

Contre-indications

– Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique), propivéline, solifénacine, toltérodine: celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).
– Mirabégron: hypertension artérielle sévère non contrôlée.

– Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, propivéline, solifénacine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Darifénacine, desfésotérodine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique), propivéline, solifénacine, toltérodine: effets anticholinergiques périphériques et centraux (voir *Intro.6.2.3.*), en particulier chez les personnes âgées (risque de troubles cognitifs). Avec l'oxybutynine par voie orale, le risque de sécheresse buccale est plus important que celui lié à l'usage de l'oxybutynine par voie transdermique ou à l'usage des anticholinergiques plus récents.

– Oxybutynine par voie transdermique: aussi des réactions cutanées.

– Mirabégon: infections urinaires, troubles gastro-intestinaux, céphalées, tachycardie, fibrillation auriculaire; rarement: hypertension artérielle sévère, crise hypertensive, accidents cardiaques et accidents vasculaires cérébraux.

Interactions

– Anticholinergiques: risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (entre autres antipsychotiques, antidépresseurs), et diminution de l'effet des gastroprocinétiques.

– La darifénacine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La desfésotérodine, la fésotérodine, l'oxybutynine et la solifénacine sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le mirabégon est un inhibiteur du CYP2D6 et un substrat de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– La toltérodine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Anticholinergiques: prudence chez les personnes âgées.

– Mirabégon: prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique; un contrôle de la pression artérielle est recommandé en début de traitement et régulièrement pendant le traitement [voir *Folia de janvier 2016 et Folia de janvier 2019*].

Darifénacine

Posol. 7,5 à 15 mg p.j. en 1 prise

EMSELEX (Merus Labs Luxco)

darifénacine (bromhydrate)			
compr. lib. prol.			
28 x 7,5 mg	R/		26,85 €
98 x 7,5 mg	R/b!	○	55,83 €
28 x 15 mg	R/		44,03 €
98 x 15 mg	R/b!	○	104,72 €

Desfésotérodine

Posol. 3,5 à 7 mg p.j. en 1 prise

TOVEDES (Teva) Ω ₁

desfésotérodine, succinate			
compr. lib. prol.			
28 x 3,5 mg	R/b!	○	25,98 €
112 x 3,5 mg	R/b!	○	68,82 €
28 x 7 mg	R/b!	○	28,39 €
112 x 7 mg	R/b!	○	71,63 €

Fésotérodine

Posol. 4 à 8 mg p.j. en 1 prise

TOVIAZ (Pfizer) Ω ₁

fésotérodine, fumarate			
compr. lib. prol.			
28 x 4 mg	R/b!	○	50,50 €
84 x 4 mg	R/b!	○	110,67 €
28 x 8 mg	R/b!	○	55,93 €
84 x 8 mg	R/b!	○	122,81 €
100 x 8 mg	R/b!	○	135,40 €

Mirabégon

Posol. 50 mg p.j. en 1 prise

BETMIGA (Astellas) Ω ₁

mirabégon			
compr. lib. prol.			
30 x 25 mg	R/		54,72 €
90 x 25 mg	R/		130,00 €
30 x 50 mg	R/		54,72 €
90 x 50 mg	R/		130,00 €

BETMIGA (Abacus) Ω ₁

mirabégon			
compr. lib. prol.			
90 x 50 mg	R/		130,00 €
(distribution parallèle)			

Oxybutynine

Posol.

- per os: 10 à 15 mg p.j. en 2 à 3 prises
- voie transdermique: 1 dispositif transdermique 2 x par semaine

KENTERA (Eurocept)

oxybutynine			
dispositif transderm.			
8 x 3,9 mg/24 h (36 mg/39 cm ²)	R/		45,81 €

OXYBUTYNINE EG (EG)

oxybutynine, chlorhydrate			
compr. (séc.)			
30 x 5 mg	R/b!	cx	6,43 €
100 x 5 mg	R/b!	cx	8,93 €

Propivéridine

Posol. 15 à 30 mg p.j. en 1 à 2 prises
(en 1 prise pour lib. modifiée)

MICTONET (Goodlife) Grd

propivéridine, chlorhydrate			
compr. enr.			
56 x 5 mg	R/	25,90 €	
168 x 5 mg	R/	57,29 €	

MICTONORM (Goodlife) Grd

propivéridine, chlorhydrate			
compr. enr.			
56 x 15 mg	R/	25,90 €	
168 x 15 mg	R/	57,29 €	
gél. lib. modif. Uno			
28 x 30 mg	R/	25,90 €	
84 x 30 mg	R/	57,29 €	

Solifénacine

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise

PELVICARE (Ceres) Grd

solifénacine, succinate			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/	23,33 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	39,30 €	
30 x 10 mg	R/	29,30 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	39,30 €	

SOLIFENACINE AB (Aurobindo) Grd

solifénacine, succinate			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	18,37 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	36,67 €	
30 x 10 mg	R/b! \ominus	18,37 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	36,67 €	

SOLIFENACINE EG (EG) Grd

solifénacine, succinate			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
100 x 5 mg	R/b! \ominus	55,50 €	
200 x 5 mg	R/b! \ominus	96,65 €	
30 x 10 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
100 x 10 mg	R/b! \ominus	55,50 €	

SOLIFENACINE MYLAN (Mylan) Grd

solifénacine, succinate			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	39,94 €	
200 x 5 mg	R/b! \ominus	97,36 €	
30 x 10 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	39,94 €	
200 x 10 mg	R/b! \ominus	99,49 €	

SOLIFENACINE TEVA (Teva) Grd

solifénacine, succinate			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	39,94 €	
200 x 5 mg	R/b! \ominus	88,72 €	
30 x 10 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	39,94 €	
200 x 10 mg	R/b! \ominus	91,03 €	

SOLIFENACIN KRKA (KRKA) Grd

solifénacine, succinate			
compr. pellic.			
90 x 5 mg	R/b! \ominus	39,22 €	
250 x 5 mg	R/b! \ominus	136,59 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	39,22 €	
250 x 10 mg	R/b! \ominus	181,47 €	

SOLIFENACIN SANDOZ (Sandoz) Grd

solifénacine, succinate			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	22,56 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	42,94 €	
compr. pellic. (séc.)			
30 x 10 mg	R/b! \ominus	28,25 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	59,86 €	

VESICARE (Astellas) Grd

solifénacine, succinate			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/	30,02 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	54,42 €	
200 x 5 mg	R/	112,00 €	
30 x 10 mg	R/	41,28 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	71,52 €	
susp.			
150 ml 1 mg/1 ml	R/b! \ominus	27,30 €	

Toltérodine

Posol. 4 mg p.j. (2 mg p.j. en cas d'insuffisance hépatique ou rénale) en 2 prises
(en 1 prise pour lib. prolongée)

DETRUSITOL (Upjohn) Grd

toltérodine, tartrate			
compr. pellic.			
56 x 2 mg	R/	47,45 €	
gél. lib. prol. Retard			
84 x 4 mg	R/b! \ominus	27,26 €	

TOLTERODINE TEVA (Teva) Grd

toltérodine, tartrate			
gél. lib. prol. Retard			
28 x 4 mg	R/b! \ominus	20,68 €	
84 x 4 mg	R/b! \ominus	24,94 €	

TOLTERODIN SANDOZ (Sandoz) Grd

toltérodine, tartrate			
gél. lib. prol.			
28 x 4 mg	R/b! \ominus	20,57 €	
84 x 4 mg	R/b! \ominus	27,26 €	

UROLINA (Ceres) Grd

toltérodine, tartrate			
gél. lib. prol.			
28 x 4 mg	R/	17,25 €	
84 x 4 mg	R/b! \ominus	24,95 €	

7.1.2. Médicaments de l'incontinence d'effort

La duloxétine est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, qui est aussi utilisé comme antidépresseur (voir 10.3.2.2.).

Positionnement

– Voir 7.1.

Indications (synthèse du RCP)

– Incontinence d'effort chez la femme (en cas d'efficacité insuffisante des mesures non médicamenteuses).

Contre-indications

- Hypertension non contrôlée.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Les effets indésirables des antidépresseurs (voir 10.3.), surtout nausées, constipation, sécheresse buccale, somnolence, tendance suicidaire [voir *Folia de juillet 2006*], céphalées et hémorragies; manifestations de sevrage (p.ex. tremblements, vertiges, nausées, diarrhée) en cas d'arrêt brutal du traitement.

Grossesse et allaitement

– La duloxétine, comme les autres antidépresseurs, est déconseillée pendant la grossesse (voir 10.3.).

Interactions

– Syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à action sérotoninergique (voir *Intro.6.2.4.*).

– La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Duloxétine

Posol. 80 mg p.j. en 2 prises

YENTREVE (Eli Lilly) (Rp)

duloxétine (chlorhydrate)

gél. gastro-résist.

56 x 20 mg

R/

57,69 €

56 x 40 mg

R/

57,69 €

7.1.3. Médicaments de l'atonie vésicale

Le bétanéchol, un parasymphaticomimétique, est un dérivé d'ammonium quaternaire de l'acétylcholine.

Positionnement

– Voir 7.1.

Contre-indications

– Obstruction urogénitale ou gastro-intestinale, asthme.

Effets indésirables

– Stimulation cholinergique (nausées, vomissements, sudation, salivation, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension).

Bétanéchol

Posol. jusqu'à 50 mg p.j. en 3 à 4 prises

MYOCHOLINE-GLENWOOD (BePharBel)

bétanéchol, chlorure

compr. (séc.)

50 x 10 mg

R/

16,76 €

7.2. HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE**Positionnement**

– Voir Fiche de transparence «Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate».

– Etant donné la présentation variable des plaintes, une attitude expectative peut être observée en présence de symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate. Chez bon nombre de patients, il suffit de donner des conseils généraux et informer que l'effet des médicaments n'est que symptomatique.

– En présence de symptômes modérément sévères d'hypertrophie de la prostate, les α_1 -bloquants sont souvent un premier choix. Ils entraînent un bénéfice limité sur les scores et les paramètres urodynamiques; le bénéfice apparaît au cours du premier mois. Les différents α_1 -bloquants ont probablement la même efficacité; ils n'influencent pas le volume prostatique.

– Les inhibiteurs de la 5 α -réductase ont un effet limité et d'apparition lente sur les symptômes. Il faut attendre 6 mois pour pouvoir évaluer leur effet. Chez les patients avec un volume prostatique fortement augmenté (≥ 30 ml), ils peuvent diminuer le risque de rétention urinaire. A l'arrêt du traitement, le volume de la prostate augmente à nouveau.

– α_1 -bloquant + inhibiteur de la 5 α -réductase: une telle association offre, en cas d'augmentation importante du volume de la prostate, un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo sur les plaintes urinaires. Aucune supériorité n'a cependant été démontrée par rapport à l'utilisation d'un α_1 -bloquant seul. Avec l'association, on observe toutefois moins de rétention aiguë et de recours à la chirurgie.

– Solifénacine (un anticholinergique, voir 7.1.1.) + tamsulosine: cette association ne présente pas de plus-value par rapport aux α_1 -bloquants en monothérapie; les effets indésirables sont ceux des deux composants, et une telle association fixe ne permet pas d'adapter la posologie.

– Tadalafil: un effet modeste sur les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate a été observé avec de faibles doses de tadalafil (5 mg p.j.), un médicament également utilisé dans les troubles de l'érection (voir 7.3.1.), mais sa signification clinique n'est pas claire. Il peut être envisagé chez les patients avec des plaintes concomitantes de la fonction érectile.

– Extrait de *Serenoa repens*: il s'agit de différents extraits de fruits de *Serenoa repens* (syn. *Sabal serrulata* ou palmier scie). Dans quelques études, le *Serenoa repens* a donné un résultat comparable au finastéride et aux α_1 -bloquants; dans d'autres études aucune supériorité n'a été constatée par rapport au placebo.

– Un traitement invasif, comme la chirurgie, est la meilleure approche en cas de symptômes sévères ou de complications.

7.2.1. Alpha₁-bloquants

Les α_1 -bloquants ont un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses au niveau de l'urètre prostatique et du col vésical, mais aussi au niveau des vaisseaux sanguins.

Positionnement

– Voir 7.2.

– L'alfuzosine, la silodosine [voir *Folia de janvier 2017*] et la tamsulosine ne sont enregistrées que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. La térazosine est aussi enregistrée pour le traitement de l'hypertension. Suite au retrait du marché en septembre 2020 de la prazosine, utilisée exclusivement dans l'hypertension (voir 1.1.1.), la térazosine est le seul α_1 -bloquant disponible indiqué dans l'hypertension.

Indications (synthèse du RCP)

– Hypertrophie bénigne de la prostate.

– Térazosine: également hypertension.

Contre-indications

– Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.

– Alfuzosine, tamsulosine : insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Hypotension orthostatique et vertiges, surtout chez les personnes âgées et en association à d'autres antihypertenseurs.

– Fatigue et sédation, céphalées.

– Troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde surtout avec la silodosine, anéjaculation).

– Syndrome de l'iris flasque (*Floppy Iris Syndrome*) lors d'une opération de la cataracte (surtout avec la tamsulosine) [voir *Folia de janvier 2007 et Folia de mars 2010*].

– Tamsulosine: aussi réactions allergiques (démangeaisons, rash, rarement angioœdème).

Interactions

– Hypotension orthostatique plus marquée en cas d'association à d'autres antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine ou des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

– L'alfuzosine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La silodosine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– La tamsulosine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Prévenir les patients du risque d'hypotension orthostatique lors de l'instauration du traitement; augmenter la dose de manière progressive.

Alfuzosine

Posol.
hypertrophie bénigne de la prostate:
10 mg p.j. en 1 à 2 prises

ALFUZOSINE SANDOZ (Sandoz)

alfuzosine, chlorhydrate compr. lib. prol.	R/	27,18 €
60 x 5 mg	R/	18,50 €
30 x 10 mg	R/	37,38 €
60 x 10 mg		

XATRAL (Sanofi Belgium)

alfuzosine, chlorhydrate compr. lib. prol. Retard	R/	35,89 €
56 x 5 mg		
compr. lib. prol. Uno	R/	37,73 €
30 x 10 mg		

Silodosine

Posol.
hypertrophie bénigne de la prostate:
4 à 8 mg p.j. en 1 prise

SILODOSIN AB (Aurobindo)

silodosine gél.		
30 x 4 mg	R/	21,03 €
90 x 4 mg	R/	36,70 €
30 x 8 mg	R/	21,03 €
90 x 8 mg	R/	36,70 €

SILODYX (Zambon)

silodosine gél.		
30 x 4 mg	R/	26,10 €
30 x 8 mg	R/	26,10 €
90 x 8 mg	R/	48,36 €

Tamsulosine

Posol.
hypertrophie bénigne de la prostate:
0,4 mg p.j. en 1 prise

OMIC (Astellas)

tamsulosine, chlorhydrate		
compr. lib. prol. Ocas		
30 x 0,4 mg	R/	40,45 €
90 x 0,4 mg	R/	90,88 €
200 x 0,4 mg	R/	149,50 €

OMIC (PI-Pharma)

tamsulosine, chlorhydrate		
compr. lib. prol. Ocas		
90 x 0,4 mg	R/	90,88 €
(importation parallèle)		

RANOMAX (Aptex)

tamsulosine, chlorhydrate		
gél. lib. prol.		
30 x 0,4 mg	R/	18,00 €
100 x 0,4 mg	R/	30,99 €
200 x 0,4 mg	R/	48,00 €

TAMSULOSINE EG (EG)

tamsulosine, chlorhydrate		
compr. lib. prol.		
90 x 0,4 mg	R/	38,40 €
200 x 0,4 mg	R/	55,00 €
gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	19,50 €
90 x 0,4 mg	R/	38,40 €
200 x 0,4 mg	R/	55,00 €

TAMSULOSINE EG (PI-Pharma)

tamsulosine, chlorhydrate		
gél. lib. modif.		
90 x 0,4 mg	R/	38,40 €
(importation parallèle)		

TAMSULOSINE HCL KRKA (KRKA)

tamsulosine, chlorhydrate		
gél. lib. modif.		
100 x 0,4 mg	R/	27,98 €

TAMSULOSINE HCL YAMANOUCI (Astellas)

tamsulosine, chlorhydrate		
gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	23,00 €
90 x 0,4 mg	R/	49,50 €
200 x 0,4 mg	R/	83,75 €

TAMSULOSINE HCL YAMANOUCI (PI-Pharma)

tamsulosine, chlorhydrate		
gél. lib. modif.		
90 x 0,4 mg	R/	49,50 €
(importation parallèle)		

TAMSULOSINE MYLAN (Mylan)

tamsulosine, chlorhydrate		
gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	19,75 €
90 x 0,4 mg	R/	29,95 €
200 x 0,4 mg	R/	54,95 €

TAMSULOSINE SANDOZ (Sandoz)

tamsulosine, chlorhydrate		
compr. lib. prol.		
30 x 0,4 mg	R/	18,27 €
90 x 0,4 mg	R/	34,40 €
200 x 0,4 mg	R/	54,98 €
gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	18,27 €
90 x 0,4 mg	R/	34,40 €
200 x 0,4 mg	R/	54,98 €

TAMSULOSINE TEVA (Teva)

tamsulosine, chlorhydrate		
gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	19,80 €
90 x 0,4 mg	R/	33,24 €
200 x 0,4 mg	R/	52,00 €

TAMSULOSINE TEVA (Impexco)

tamsulosine, chlorhydrate		
gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	19,80 €
90 x 0,4 mg	R/	29,95 €
200 x 0,4 mg	R/	48,50 €
(importation parallèle)		

Térazosine

Posol.
hypertrophie bénigne de la prostate:
1 mg p.j., augmenter progressivement
jusqu'à 5 à 10 mg p.j., en 1 prise
hypertension:
1 à 2 mg p.j. en 1 prise

HYTRIN (Amdipharm)

térazosine (chlorhydrate)		
compr.		
10 x 1 mg	R/b! ⊖	5,84 €
28 x 2 mg	R/b! ⊖	9,32 €
28 x 5 mg	R/b! ⊖	14,47 €
28 x 10 mg	R/b! ⊖	19,31 €

TERAZOSAB (Amdipharm)

térazosine (chlorhydrate)		
compr.		
10 x 1 mg	R/b! ⊖	5,67 €
28 x 2 mg	R/b! ⊖	8,35 €
84 x 2 mg	R/b! ⊖	16,94 €
28 x 5 mg	R/b! ⊖	13,23 €
84 x 5 mg	R/b! ⊖	31,17 €
84 x 10 mg	R/b! ⊖	43,70 €

TERAZOSINE EG (EG)

térazosine (chlorhydrate)		
compr. (sec.)		
98 x 2 mg	R/b! ⊖	18,04 €
compr.		
98 x 5 mg	R/b! ⊖	31,60 €
98 x 10 mg	R/b! ⊖	43,95 €

TERAZOSINE SANDOZ (Sandoz)

térazosine (chlorhydrate)		
compr. (sec.)		
98 x 2 mg	R/b! ⊖	18,04 €
compr.		
56 x 5 mg	R/b! ⊖	22,28 €
98 x 5 mg	R/b! ⊖	31,59 €

7.2.2. Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Le finastéride et le dutastéride diminuent le volume de la prostate par inhibition de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone.

Positionnement

– Voir 7.2.

– Le finastéride est parfois aussi utilisé à faibles doses dans l'alopecie androgénique. L'effet est temporaire et limité, et son innocuité à long terme est peu connue [voir *Folia de juillet 2017*]. Cette indication ne figure pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

– Hypertrophie bénigne de la prostate avec un volume prostatique \geq 30 ml.

Contre-indications

– **Grossesse chez la partenaire.**

– Dutastéride: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Effets antiandrogéniques: troubles sexuels fréquents et rarement irréversibles (troubles de l'érection, diminution de la libido, troubles de l'éjaculation), gynécomastie. Douleur au niveau des testicules.

– Prise de poids; rash.

– Troubles dépressifs, idées suicidaires [voir *Folia de juillet 2017*].

– Diminution de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dont il faut tenir compte lors du dépistage du carcinome de la prostate.

– Suspicion d'un risque accru de cancer du sein chez l'homme [voir *Folia de novembre 2010*].

– Les suspicions d'un risque accru de tumeurs prostatiques de haut grade n'ont pas été confirmées dans des études récentes. On n'a pas non plus constaté d'effet protecteur contre le cancer de la prostate chez les patients présentant une prédisposition familiale.

Grossesse et allaitement

– **Le finastéride et le dutastéride sont tératogènes.** Il est dès lors recommandé que les hommes qui prennent ces produits utilisent un préservatif lors de rapports sexuels avec une femme enceinte ou pouvant le devenir. Les femmes enceintes ne peuvent pas manipuler des médicaments à base de finastéride ou de dutastéride.

Interactions

– Le dutastéride est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Il est recommandé d'exclure un cancer de la prostate avant d'instaurer un traitement.

Dutastéride

Posol. 0,5 mg p.j. en 1 prise

AVODART (GSK)

dutastéride caps. molle 30 x 0,5 mg	R/	44,83 €
---	----	---------

AVODART (PI-Pharma)

dutastéride caps. molle 30 x 0,5 mg (importation parallèle)	R/	44,83 €
--	----	---------

DUTASTERIDE KRKA (KRKA)

dutastéride caps. molle 30 x 0,5 mg	R/	27,00 €
---	----	---------

DUTASTERIDE SANDOZ (Sandoz)

dutastéride caps. molle 30 x 0,5 mg	R/	29,00 €
90 x 0,5 mg	R/	58,00 €

PROSTATEX (Aptex)

dutastéride caps. molle 30 x 0,5 mg	R/	26,50 €
100 x 0,5 mg	R/	64,00 €

Finastéride

Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

FINASTERIDE EG (EG)

finastéride compr. pellic. 100 x 5 mg	R/	59,30 €
---	----	---------

FINASTERIDE MYLAN (Mylan)

finastéride compr. pellic. 28 x 5 mg	R/	18,00 €
112 x 5 mg	R/	59,28 €

FINASTERIDE TEVA (Teva)

finastéride compr. pellic. 30 x 5 mg	R/	25,00 €
100 x 5 mg	R/	58,00 €

PROSCAR (MSD)

finastéride compr. pellic. 28 x 5 mg	R/	38,08 €
--	----	---------

7.2.3. Associations**Positionnement**

– Voir 7.2.

Contre-indications

– **Combodart: Grossesse chez la partenaire.**

– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

COMBODART (GSK)

dutastéride 0,5 mg tamsulosine, chlorhydrate 0,4 mg gél. lib. modif.		
30	R/	30,97 €
90	R/	60,07 €

Posol. 1 gél. p.j.

DUTASTERIDE / TAMSULOSINE EG (EG)

dutastéride 0,5 mg		
tamsulosine, chlorhydrate 0,4 mg		
gél. lib. modif.		
30	R/	20,59 €
90	R/	38,99 €

Posol. 1 gél. p.j.

DUTASTERIDE / TAMSULOSINE HCL AB (Aurobindo)

dutastéride 0,5 mg		
tamsulosine, chlorhydrate 0,4 mg		
gél. lib. modif.		
30	R/	18,00 €
90	R/	33,00 €

Posol. 1 gél. p.j.

DUTASTERIDE / TAMSULOSINE MYLAN (Mylan)

dutastéride 0,5 mg		
tamsulosine, chlorhydrate 0,4 mg		
gél. lib. modif.		
30	R/	20,59 €
90	R/	36,12 €

Posol. 1 gél. p.j.

DUTASTERIDE / TAMSULOSINE TEVA (Teva)

dutastéride 0,5 mg		
tamsulosine, chlorhydrate 0,4 mg		
gél. lib. modif.		
30	R/	20,59 €
90	R/	45,00 €
180	R/	69,00 €

Posol. 1 gél. p.j.

VESOMNI (Astellas) 0,6

solfénacine, succinate 6 mg		
tamsulosine, chlorhydrate 0,4 mg		
compr. lib. modif.		
30	R/	54,72 €
90	R/	117,05 €

Posol. 1 compr. p.j.

7.2.4. Médicaments à base de plantes**Positionnement**

– Voir 7.2.

Précautions particulières

– Etant donné la possibilité d'effets indésirables gastro-intestinaux, il est recommandé de prendre le médicament au cours du repas.

Serenoa repens

Posol. 320 mg p.j. en 1 prise

A.VOGEL PROSTAFORCE (A.Vogel)

Serenoa repens (extrait)		
caps. molle		
30 x 320 mg		18,99 €

PROTASERENE (Therabel)

Serenoa repens (extrait)		
caps. molle		
30 x 320 mg		18,30 €

PROSTA URGENIN (Meda Pharma)

Serenoa repens (extrait)		
caps. molle		
30 x 320 mg		18,69 €

7.3. TROUBLES DE L'ÉRECTION**Positionnement**

– L'arrêt du tabagisme, la perte de poids en cas d'obésité, une consommation d'alcool limitée et l'exercice physique ont un effet positif sur la dysfonction érectile.

– En cas de dysfonction érectile d'origine principalement psychogène, il est préférable de donner des explications et des conseils au patient et, si nécessaire, de l'orienter vers un sexologue; les médicaments ne sont indiqués qu'en traitement d'appoint de courte durée.

– En cas de dysfonction érectile d'origine principalement somatique, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 peut être prescrit.

– Les injections intracaverneuses et les applications locales d'alprostadil doivent être réservées à certaines pathologies urologiques.

– La yohimbine est utilisée depuis longtemps sans arguments dans les troubles de l'érection.

7.3.1. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

L'avanafil, le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil entraînent une érection en cas de stimulation sexuelle.

Positionnement

– Voir 7.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Troubles de l'érection d'origines diverses.

– Tadalafil 5 mg: aussi hypertrophie bénigne de la prostate (voir 7.2.).

– Sildénafil et tadalafil: aussi hypertension artérielle pulmonaire (voir 1.13.).

Contre-indications

– Utilisation concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d' α_1 -bloquants ou de riociguat (risque d'hypotension sévère).

– Hypotension (systolique < 90 mmHg), angor instable, accident vasculaire cérébral récent ou infarctus du myocarde récent.

– Névrite optique ischémique.

– Drépanocytose.

– Avanafil: aussi insuffisance rénale sévère.

– Avanafil, sildénafil, vardénafil: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Céphalées, bouffées de chaleur, dyspepsie, nausées.

- Hypotension, vertiges; rarement AVC, AIT et infarctus du myocarde.
- Troubles visuels transitoires; des cas de névrite optique ischémique ont été rapportés.
- Priapisme (surtout en cas d'anomalies anatomiques du pénis ou en cas de drépanocytose).
- Aggravation des apnées du sommeil.

Interactions

- Hypotension sévère en cas d'association à des antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine, des α_1 -bloquants ou le riociguat (*voir aussi la rubrique «Contre-indications»*); aussi en association avec l'alcool.
- Les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 sont des substrats du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'innocuité de ces médicaments en cas d'affection hépatique grave, d'hypotension, d'accident cardio- ou cérébrovasculaire récent, ou de troubles dégénératifs héréditaires de la rétine n'est pas établie.

Posologie

- Pour ces préparations, la prise doit avoir lieu 30 minutes à une heure avant les rapports sexuels. L'effet de l'avanafil, du sildénafil et du vardénafil persiste pendant plusieurs heures; le tadalafil agit plus de 24 heures en raison de sa plus longue demi-vie.

Avanafil

Posol. 50 à 200 mg (max. 1 x p.j.)

SPEDRA (Menarini) $\text{Q}_{1\text{D}}$

avanafil			
compr.			
4 x 50 mg	R/	21,21 €	
12 x 50 mg	R/	43,78 €	
4 x 100 mg	R/	27,16 €	
12 x 100 mg	R/	54,97 €	
4 x 200 mg	R/	35,64 €	
12 x 200 mg	R/	77,36 €	

Sildénafil

Posol. 25 à 100 mg (max. 1 x p.j.)

SILDENAFIL APOTEX (Apotex) $\text{Q}_{1\text{D}}$

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
48 x 50 mg	R/	42,00 €	
compr. à croquer			
4 x 100 mg	R/	14,50 €	
12 x 100 mg	R/	27,00 €	
24 x 100 mg	R/	44,50 €	

SILDENAFIL EG (EG) $\text{Q}_{1\text{D}}$

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/	12,41 €	
4 x 50 mg	R/	12,89 €	
12 x 50 mg	R/	14,99 €	
24 x 50 mg	R/	27,40 €	
4 x 100 mg	R/	15,39 €	
12 x 100 mg	R/	29,99 €	
24 x 100 mg	R/	54,90 €	

SILDENAFIL MYLAN (Mylan) $\text{Q}_{1\text{D}}$

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/	7,00 €	
4 x 50 mg	R/	13,00 €	
12 x 50 mg	R/	13,98 €	
24 x 50 mg	R/	27,40 €	
36 x 50 mg	R/	36,87 €	
48 x 50 mg	R/	42,21 €	
4 x 100 mg	R/	15,00 €	
12 x 100 mg	R/	29,50 €	
24 x 100 mg	R/	54,51 €	

SILDENAFIL SANDOZ (Sandoz) $\text{Q}_{1\text{D}}$

sildénafil (citrate)			
compr. (séc.)			
4 x 25 mg	R/	11,99 €	
compr. (séc. en 4)			
4 x 50 mg	R/	12,88 €	
12 x 50 mg	R/	14,98 €	
24 x 50 mg	R/	29,96 €	
4 x 100 mg	R/	15,38 €	
12 x 100 mg	R/	29,98 €	
24 x 100 mg	R/	59,96 €	

SILDENAFIL TEVA (Teva) $\text{Q}_{1\text{D}}$

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/	10,90 €	
4 x 50 mg	R/	12,60 €	
12 x 50 mg	R/	14,75 €	
24 x 50 mg	R/	27,25 €	
4 x 100 mg	R/	14,90 €	
12 x 100 mg	R/	29,50 €	
24 x 100 mg	R/	54,50 €	
compr. à croquer			
24 x 50 mg	R/	26,90 €	
4 x 100 mg	R/	14,70 €	
12 x 100 mg	R/	27,50 €	
24 x 100 mg	R/	49,40 €	

SILDENON (Ceres) $\text{Q}_{1\text{D}}$

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
4 x 50 mg	R/	6,42 €	
12 x 100 mg	R/	22,39 €	

VERVENTI (Upjohn) $\text{Q}_{1\text{D}}$

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
12 x 50 mg	R/	14,99 €	
4 x 100 mg	R/	14,50 €	
12 x 100 mg	R/	29,97 €	
24 x 100 mg	R/	54,49 €	

VIAGRA (Upjohn) $\text{Q}_{1\text{D}}$

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/	38,30 €	
4 x 50 mg	R/	44,71 €	
12 x 50 mg	R/	113,74 €	
4 x 100 mg	R/	49,37 €	
12 x 100 mg	R/	127,73 €	

VIZARSIN (KRKA) G₁

sildénafil (citrato)		
compr. pellic.		
4 x 25 mg	R/	6,90 €
4 x 50 mg	R/	11,80 €
12 x 50 mg	R/	13,80 €
4 x 100 mg	R/	14,50 €
12 x 100 mg	R/	27,00 €
compr. orodisp.		
4 x 50 mg	R/	13,00 €
12 x 50 mg	R/	14,99 €
24 x 50 mg	R/	28,11 €
4 x 100 mg	R/	15,39 €
12 x 100 mg	R/	29,99 €
24 x 100 mg	R/	49,42 €

Tadalafil

Posol.
troubles de l'érection:
10 à 20 mg (max. 1 x p.j.)
hypertrophie bénigne de la prostate:
5 mg p.j.

CIALIS (Eli Lilly) G₁

tadalafil		
compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/	99,59 €
84 x 5 mg	R/	237,07 €
4 x 10 mg	R/	57,95 €
4 x 20 mg	R/	57,95 €
8 x 20 mg	R/	100,93 €
12 x 20 mg	R/	146,29 €
(Cialis 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)		

CIALIS (Orifarm) G₁

tadalafil		
compr. pellic.		
4 x 20 mg	R/	57,95 €
12 x 20 mg	R/	146,29 €
(distribution parallèle)		

TADALAFIL APOTEX (Apotex) G₁

tadalafil		
compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/	29,00 €
84 x 5 mg	R/	69,00 €
4 x 10 mg	R/	18,65 €
4 x 20 mg	R/	13,23 €
12 x 20 mg	R/	35,00 €
24 x 20 mg	R/	69,00 €
(Tadalafil Apotex 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)		

TADALAFIL EG (EG) G₁

tadalafil		
compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/	36,98 €
84 x 5 mg	R/	87,29 €
98 x 5 mg	R/	101,84 €
12 x 10 mg	R/	40,82 €
12 x 20 mg	R/	40,82 €
24 x 20 mg	R/	81,64 €
(Tadalafil EG 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)		

TADALAFIL KRKA (KRKA) G₁

tadalafil		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 5 mg	R/	29,00 €
84 x 5 mg	R/	69,00 €
4 x 20 mg	R/	13,25 €
8 x 20 mg	R/	26,05 €
12 x 20 mg	R/	35,84 €
28 x 20 mg	R/	81,64 €

TADALAFIL LILLY (Eli Lilly) G₁

tadalafil		
compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/	37,10 €
84 x 5 mg	R/	88,31 €
4 x 10 mg	R/	24,53 €
4 x 20 mg	R/	24,53 €
8 x 20 mg	R/	37,42 €
12 x 20 mg	R/	51,03 €
(Tadalafil Lilly 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)		

TADALAFIL MYLAN (Mylan) G₁

tadalafil		
compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/	37,00 €
98 x 5 mg	R/	101,86 €
4 x 20 mg	R/	13,61 €
12 x 20 mg	R/	40,82 €
24 x 20 mg	R/	81,64 €
(Tadalafil Mylan 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)		

TADALAFIL SANDOZ (Sandoz) G₁

tadalafil		
compr. pellic.		
28 x 2,5 mg	R/	22,34 €
28 x 5 mg	R/	37,00 €
84 x 5 mg	R/	87,31 €
4 x 10 mg	R/	23,20 €
compr. pellic. (séc.)		
4 x 20 mg	R/	24,20 €
12 x 20 mg	R/	44,90 €
24 x 20 mg	R/	85,72 €
(Tadalafil Sandoz 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP; Tadalafil Sandoz 20 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertension pulmonaire dans le RCP)		

TADALAFIL TEVA (Teva) G₁

tadalafil		
compr. pellic.		
28 x 2,5 mg	R/	22,35 €
28 x 5 mg	R/	37,10 €
84 x 5 mg	R/	88,31 €
compr. pellic. (séc.)		
4 x 20 mg	R/	21,58 €
8 x 20 mg	R/	37,60 €
12 x 20 mg	R/	44,90 €
24 x 20 mg	R/	81,64 €
(Tadalafil Teva 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)		

Vardénafil

Posol. 5 à 20 mg (max. 1 x p.j.)

LEVITRA (Bayer) G₁

vardénafil (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
12 x 20 mg	R/	122,74 €

VARDENAFIL KRKA (KRKA) G₁

vardénafil (chlorhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
4 x 10 mg	R/	18,86 €
12 x 10 mg	R/	40,91 €
4 x 20 mg	R/	21,45 €
12 x 20 mg	R/	55,63 €

VARDENAFIL SANDOZ (Sandoz) (Rp)

vardénafil (chlorhydrate) compr. pellic.			
4 x 5 mg	R/		10,45 €
4 x 10 mg	R/		23,50 €
12 x 10 mg	R/		48,58 €
4 x 20 mg	R/		32,68 €
12 x 20 mg	R/		84,92 €

7.3.2. Yohimbine**Positionnement**

– Voir 7.3.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– élévation de la pression artérielle.
– Effets indésirables neurologiques et tachycardie à doses élevées.

YOCORAL (Eurocept) (Rp)

yohimbine, chlorhydrate compr.			
50 x 5 mg	R/		25,52 €
100 x 5 mg	R/		34,79 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

7.3.3. Alprostadil

L'alprostadil (prostaglandine E₁) a des propriétés vasodilatatrices. La spécialité mentionnée ci-dessous est destinée à l'administration intracaverneuse.

Une spécialité à base d'alprostadil à administrer par voie intraveineuse (voir 1.14.) est utilisée pour maintenir ouvert le canal artériel chez des nouveau-nés présentant certaines anomalies cardiaques congénitales.

Positionnement

– Voir 7.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Troubles de l'érection: en injection intracaverneuse ou en application locale au niveau du méat urétral.

Contre-indications

– Risque d'érection prolongée (p.ex. en cas de drépanocytose, myélome multiple, leucémie), malformation pénienne, hypotension, infarctus du myocarde, syncopes, risque de thrombose, urétrite, balanite.

Effets indésirables

– Douleur locale et priapisme en cas d'utilisation intracaverneuse.
– En cas d'application locale: réactions de type brûlure, picotement et priapisme.

CAVERJECT (Pfizer)

alprostadil sol. inj. (pdr + solv.) i.cavern.			
		[flac. + ser. préremplie]	
5 x 10 µg + 1 ml solv.	R/		63,47 €
1 x 20 µg + 1 ml solv.	R/		25,71 €
5 x 20 µg + 1 ml solv.	R/		81,63 €

VYTAROS (Ferring)

alprostadil crème urétr. (unidose) [3 mg/1 g]			
4 x 300 µg/100 mg	R/		52,00 €

**7.4. MÉDICAMENTS DIVERS
DANS LES PROBLÈMES
UROGÉNITAUX****Positionnement**

– *Arctostaphylos uva-ursi* (ou busserole) est proposé sans beaucoup de preuves scientifiques dans le traitement de la cystite non compliquée chez la femme.
– Les sels de citrate peuvent, par alcalinisation de l'urine, dissoudre ou empêcher la formation de calculs d'acide urique et de cystine. Ils sont aussi utiles dans la prévention de la formation de calculs d'oxalate de calcium récidivants, en particulier chez les patients présentant une hypocitaturie.

– La dapoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ayant l'éjaculation précoce comme indication dans le RCP [voir *Folia de janvier 2019*]. La paroxétine est aussi utilisée dans cette indication mais cette indication n'est pas reprise dans le RCP du produit. Le rapport bénéfice/risque dans cette indication pour ces deux molécules n'est pas clair.

– L'extrait d'*Echinacea purpurea* en association à une faible dose d'extrait de *Serenoa repens* est proposé sans arguments en cas de troubles mictionnels consécutifs à une hypertrophie bénigne de la prostate, et chez la femme en cas de cystalgies et d'instabilité vésicale.

– La phénazopyridine est proposée sans arguments pour divers symptômes au niveau du tractus urinaire; en cas d'infection avérée ou fortement suspectée, on optera pour un antibactérien.

– La mercaptamine (cystéamine) est utilisée pour le traitement de la cystinose néphropathique (une maladie de surcharge) (voir 20.3.).

– Le tolvaptan, un antagoniste de la vasopressine au niveau rénal, est proposé pour ralentir la progression des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte [voir *Folia de novembre 2016*].

Contre-indications

– *Arctostaphylos uva-ursi*: insuffisance rénale.

- Dapoxétine: cardiopathie sévère, antécédents de syncope, de troubles bipolaires ou de dépression sévère.
- Phénazopyridine: insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).
- Tolvaptan: hypovolémie, hypernatrémie, insuffisance hépatique (RCP).
- L'association acide citrique/citrate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- *Arctostaphylos uva-ursi*: troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.
- Dapoxétine: ceux des ISRS (voir *Intro.6.2.4. et 10.3.1.*); en outre, hypotension orthostatique, syncope.
- Phénazopyridine: coloration orangée des urines (entravant la lecture correcte des bandelettes urinaires), troubles hépatiques, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, lithiase rénale et cristallurie.
- Tolvaptan: soif, sécheresse de la bouche, polyurie, pollakiurie, hypernatrémie, hépatotoxicité.

Interactions

- La dapoxétine est un ISRS; des interactions pharmacodynamiques avec des inhibiteurs de la MAO et d'autres substances à action sérotoninergique ne peuvent être exclues (voir *10.3.1.*).
- Dapoxétine: risque d'hypotension sévère, augmentation de la sédation en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.
- La dapoxétine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).
- Le tolvaptan est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau 1c. et Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Sels de citrate: attention chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict étant donné la teneur élevée en sodium, et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale étant donné la teneur élevée en potassium.
- Tolvaptan: contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.
- Phénazopyridine: attention en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase.

JINARC (Otsuka) ▼ ▽

tolvaptan compr.			
28 x 15 mg	U.H.	[1.484 €]	
28 x 30 mg	U.H.	[1.484 €]	
prise I tolvaptan 45 mg compr. (28)			
prise II tolvaptan 15 mg compr. (28)			
1 x (28+28)	U.H.	[1.484 €]	
prise I tolvaptan 60 mg compr. (28)			
prise II tolvaptan 30 mg compr. (28)			
1 x (28+28)	U.H.	[1.484 €]	
prise I tolvaptan 90 mg compr. (28)			
prise II tolvaptan 30 mg compr. (28)			
1 x (28+28)	U.H.	[1.484 €]	
(prise I : prise matinale; prise II : seconde prise 8h plus tard)			

PRILIGY (Menarini) ▽ 0,0

dapoxétine (chlorhydrate) compr. pellic.			
3 x 30 mg	R/		26,89 €
6 x 30 mg	R/		43,59 €
3 x 60 mg	R/		31,91 €
6 x 60 mg	R/		53,60 €

URALYT U (Meda Pharma) 0,0

acide citrique 740 mg/5 g citrate, potassium 2,3 g/5 g citrate, sodium 1,95 g/5 g sol. (gran.)			
280 g			19,31 €

UROCYSTIL (Tilman) 0,0

Arctostaphylos uva-ursi (extrait sec avec 16 à 24% d'arbutine) compr. pellic.			
42 x 400 mg			17,10 €

UROPYRINE (Sterop) 0,0

phénazopyridine, chlorhydrate compr. enr.			
30 x 100 mg	R/		9,39 €

8. Douleur et fièvre

- 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur
- 8.2. Analgésiques - antipyrétiques
- 8.3. Opioïdes
- 8.4. Antagonistes opioïdes

Les AINS sont discutés au point 9.1.

8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur

Positionnement

– Fièvre

- En cas de fièvre, on essaie d'abord d'identifier la cause et de la traiter si possible.
- La fièvre en soi ne doit pas nécessairement être traitée. Il est important d'en informer les parents lorsque leur enfant présente de la fièvre. Les antipyrétiques n'influencent pas la survenue ou l'évolution des convulsions fébriles [*Folia de septembre 2015 et Folia de décembre 2018*].
- Le paracétamol par voie orale (*voir 8.2.1.*) est le premier choix pour le traitement de la fièvre.
- L'ibuprofène (*voir 9.1.*) est tout aussi efficace que le paracétamol, mais le risque d'effets indésirables est plus important. Des problèmes rénaux graves ont été rapportés, surtout chez des enfants atteints de déshydratation. L'ibuprofène est dès lors déconseillé chez les enfants en cas de déshydratation ou de diarrhée, ainsi que chez les enfants atteints d'insuffisance rénale ou qui prennent des médicaments ayant un effet sur la fonction rénale [*voir Folia de mai 2018*]. Si l'ibuprofène est utilisé chez un enfant, une attention particulière doit être portée à une bonne hydratation. L'ibuprofène et les autres AINS sont à éviter dans la varicelle et le zona (*voir 9.1.*).
- L'acide acétylsalicylique (*voir 8.2.2.*) n'est plus un premier choix dans le traitement de la fièvre en raison de ses effets indésirables. Il pourrait en outre accroître le risque de syndrome de Reye (très rare) chez les enfants atteints d'infections virales (influenza, varicelle). L'utilisation d'acide acétylsalicylique chez les enfants de moins de 12 ans est de ce fait déconseillée [*voir Folia de septembre 2003*].

– Type de douleur

- Il existe différentes classifications de la douleur.
 - En fonction du mécanisme sous-jacent:
 - nociceptive (douleur due à une lésion des tissus non nerveux et déclenchée par l'activation des nocicepteurs). Si la douleur se situe au niveau de la peau, des os, des muscles ou du tissu conjonctif, on parle d'une *douleur somatique*; si elle se situe au niveau des organes creux tels que l'estomac, l'intestin, le cœur et les uretères, on parle d'une *douleur viscérale*.
 - neuropathique (douleur due à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel).
 - nociplastique (douleur qui survient du fait d'une nociception altérée sans que l'on ait - encore - de preuve en faveur d'un dommage tissulaire réel ou de preuve en faveur d'une lésion ou d'une maladie du système nerveux).
 - En fonction de sa durée: douleur aiguë (moins de 3 mois) vs douleur chronique (plus de 3 mois).
 - En fonction de l'affection (p.ex. douleur cancéreuse vs douleur non cancéreuse, douleur inflammatoire vs douleur mécanique).
- *Douleur nociceptive somatique aiguë*
 - En cas de douleur aiguë, on essaie d'abord d'identifier la cause et de la traiter, mais cela ne doit pas retarder l'instauration d'un traitement antalgique adéquat, pour le confort du patient mais aussi pour éviter l'évolution vers une douleur chronique.

- Dans la douleur nociceptive somatique aiguë, la première étape consiste à administrer du paracétamol (voir 8.2.1.).
 - La place exacte de l'acide acétylsalicylique (voir 8.2.2.) dans la douleur aiguë n'est pas claire: le rapport bénéfice/risque est plutôt négatif et sa plus-value éventuelle par rapport au paracétamol n'est pas prouvée.
 - Si la première étape s'avère insuffisante, la deuxième étape consiste à administrer un AINS sur une courte durée (voir 9.1.); si un AINS à faible dose ne suffit pas, la dose peut être augmentée ou associée à du paracétamol.
 - Les analgésiques opioïdes (voir 8.3.) sont uniquement indiqués en cas de réponse insuffisante aux analgésiques non opioïdes. Ils ne peuvent être utilisés que sur une courte durée. On ajoute d'abord un opioïde peu puissant, tel que la codéine ou le tramadol, ou on remplace le non-opioïde par un opioïde peu puissant. Ce n'est qu'en dernier recours que l'on utilise un opioïde puissant.
 - Le métamizole n'est pas un médicament de première intention dans le traitement de la douleur. Des analgésiques plus sûrs sont disponibles pour la plupart des patients. Il est parfois utilisé dans les douleurs postopératoires, les crampes, les douleurs cancéreuses et la migraine, et peut avoir une place chez les patients présentant des contre-indications aux AINS.
 - Les associations sont en principe à éviter dans la douleur aiguë: leur plus-value est rarement prouvée et en cas d'effets indésirables, la cause est souvent difficile à déterminer.
 - Il existe peu d'études contrôlées concernant la prise en charge de la douleur aiguë musculo-squelettique et traumatique. En cas de douleur supportable, le paracétamol, en tant qu'analgésique le plus sûr, semble un premier choix rationnel. Il n'est généralement pas prouvé que les AINS ou les opioïdes procurent une analgésie plus puissante.
 - Le traitement des douleurs lombaires aiguës non compliquées repose en premier lieu sur des interventions non pharmacologiques: la prise en charge consiste avant tout à rassurer le patient et à l'encourager à se mobiliser. Le paracétamol n'est parfois pas suffisamment efficace chez les patients souffrant de douleurs lombaires aiguës. La place des AINS et surtout des opioïdes dans le traitement des lombalgies est également limitée et/ou ne peut être justifiée que pour une courte période de traitement, compte tenu de leurs effets indésirables [voir *Folia de février 2018 et février 2019*].
 - En cas de douleur due à une arthrite aiguë, le repos et des AINS sont indiqués.
 - Pour la prise en charge de la crise de goutte, voir 9.3.
 - Dans le traitement des céphalées de tension aiguës, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les AINS paraissent efficaces mais le paracétamol est à préférer en raison de son meilleur profil d'innocuité.
 - Pour la prise en charge de la migraine, voir 10.9.
- La prise en charge des douleurs nociceptives viscérales aiguës n'est pas bien documentée, à l'exception des AINS dans la colique néphrétique et des opioïdes dans la douleur abdominale sévère comme la colique intestinale. Dans la colique biliaire, les AINS sont aussi recommandés sur base de quelques études. Dans la colique intestinale, des spasmolytiques sont parfois utilisés, sans beaucoup de preuves (voir 3.2.).
- La douleur neuropathique aiguë a souvent des composantes de douleur inflammatoire qui répondent au traitement, comme c'est le cas dans la douleur nociceptive somatique aiguë.
- *Douleur nociceptive chronique*
- La douleur chronique doit faire l'objet d'un diagnostic précis, d'une évaluation biopsychosociale et de réévaluations périodiques. Le traitement médicamenteux ne représente qu'un seul aspect de la prise en charge globale de la douleur et doit s'intégrer dans une approche pluridisciplinaire.
 - Dans la douleur chronique, l'administration d'analgésiques se fait de préférence selon un schéma fixe, sans attendre que la douleur ne réapparaisse. Ici aussi, on utilise si possible en premier lieu le paracétamol, jusqu'à 3 à 4 x 1 g par jour chez l'adulte en bonne santé, 2 à 3 g chez les adultes très maigres (<50 kg), les personnes très âgées et en cas d'alcoolisme, de malnutrition chronique, d'insuffisance hépatique ou rénale [voir *Folia d'avril 2011 et Folia d'avril 2015*]. Les étapes suivantes sont les mêmes qu'en cas de douleur nociceptive somatique aiguë.
 - Les associations sont en principe à éviter vu la probabilité plus élevée d'effets indésirables et un risque accru en cas d'intoxication.

- L'utilisation chronique d'analgésiques ne provoque probablement pas de néphropathie, mais la prudence reste de mise, surtout à fortes doses.
 - La place des opioïdes puissants (voir 8.3.) dans la prise en charge de la *douleur chronique chez les patients non cancéreux* est très limitée [voir *Folia de septembre 2016*]. On ne dispose pas de preuves scientifiques étayant leur plus-value dans des traitements prolongés (plus de 3 mois). Une évaluation biopsychosociale approfondie, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques s'avèrent nécessaires dans ce contexte. On sera particulièrement réticent chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie, de comorbidité psychique ou d'alcoolisme.
 - En ce qui concerne l'*arthrite chronique*, voir 9.2.. Le traitement repose sur l'utilisation d'analgésiques, d'AINS et sur une rééducation fonctionnelle. Les corticostéroïdes sont utilisés pour contrôler rapidement les poussées aiguës, mais ne servent pas à traiter la douleur.
 - En ce qui concerne la *douleur chronique dans l'arthrose*, voir 9.4.
 - Les AINS et les opioïdes n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge des *lombalgies chroniques*, vu leurs effets indésirables et le manque de preuves que leur utilisation prolongée permette d'améliorer à long terme le contrôle de la douleur chronique et la fonction physique [voir *Folia de février 2018*].
- Dans les *douleurs neuropathiques chroniques*, on utilise aussi certains antidépresseurs (amitriptyline et duloxétine, voir 10.3.) ainsi que certains antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine et prégabaline, voir 10.7.) [voir *Fiche de transparence «Prise en charge des douleurs neurogènes»*]. La gabapentine et la prégabaline sont parfois utilisées *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques ou radiculaires; leur rapport bénéfice/risque est négatif dans ces indications [voir *Folia de février 2018*]. Le tramadol n'est pas un premier choix dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. La place des dérivés du cannabis (voir *Folia de décembre 2019*) dans la douleur neuropathique chronique n'a été démontrée que de manière limitée. Ces produits ne constituent pas un premier choix.
- *Douleur nociplastique*: le traitement de ce type de douleur doit se faire dans le cadre d'une évaluation biopsychosociale, avec réévaluations périodiques. Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un seul aspect de l'approche globale de la douleur, et doit faire partie d'une prise en charge multidisciplinaire, incluant notamment une aide psychologique, et se concentrant en particulier sur le fonctionnement du patient.
- L'usage chronique d'analgésiques chez les patients souffrant de *migraines fréquentes ou de céphalées de tension* peut provoquer des céphalées dues aux analgésiques [voir 10.9.1., la *Fiche de transparence «Antimigraïneux»* et *Folia de février 2006*]. En cas de crises migraineuses fréquentes, l'intérêt d'un traitement prophylactique a été prouvé pour différents médicaments (voir 10.9.2.); en cas de céphalées de tension fréquentes, il n'existe de preuves rigoureuses d'efficacité pour aucun médicament [voir *Folia de novembre 2010*], bien que certaines études aient rapporté des résultats positifs avec l'amitriptyline et la mirtazapine.
- *Contrôle de la douleur en soins palliatifs*
- **Pour plus d'informations concernant les différents aspects des soins palliatifs, voir palliaguide.be.**
 - Dans le cadre des soins palliatifs, le contrôle adéquat de la douleur occupe une place centrale, mais ne représente qu'une facette du contrôle des symptômes.
 - L'échelle des antalgiques de l'Organisation Mondiale de la Santé prévoit plusieurs paliers dans le contrôle de la douleur en soins palliatifs. Cette échelle de la douleur ne repose que sur très peu de preuves.
 - Premier palier: un analgésique non opioïde comme le paracétamol, un AINS, ou - de moins en moins - l'acide acétylsalicylique.
 - Deuxième palier: ajout ou passage à un opioïde peu puissant comme la codéine ou le tramadol.
 - Troisième palier: ajout ou passage à un opioïde puissant par voie orale ou transdermique.
 - Quatrième palier: administration parentérale d'un opioïde puissant par voie sous-cutanée au moyen d'une pompe antidouleur, par voie intraveineuse, ou éventuellement par voie épidurale ou intrathécale, tout en conservant le paracétamol ou un AINS.

- Morphine

- Une solution buvable ou un sirop de morphine, à prendre toutes les 4 heures, existe en spécialité (*voir 8.3.1.*) et peut aussi être prescrite en préparation magistrale, p.ex. de la façon suivante:

- R/ Sirop à cinq milligrammes*/5 ml de morphine chlorhydrate FTM, DT x ml (*cinq à vingt-cinq milligrammes/5 ml)

- ou

- R/ Solution à vingt milligrammes/ml de morphine chlorhydrate FTM, DT x ml
Ce sirop ou cette solution peut se conserver au moins un mois à l'abri de la lumière.

- La morphine sous forme d'une préparation orale solide à libération normale peut être administrée toutes les 4 heures.

- La dose de morphine est augmentée en fonction des besoins, par paliers de 25% ou plus.

- Après avoir trouvé la dose de morphine qui soulage suffisamment la douleur, on passera le plus souvent à une préparation orale de morphine à libération prolongée [*voir Tableau 8a.*].

- Quand la voie orale est ou devient impossible, la morphine peut être administrée par voie parentérale, p.ex. en perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe antidouleur, en commençant généralement par la moitié de la dose orale. Les dispositifs transdermiques à base de buprénorphine ou de fentanyl peuvent aussi être utilisés lorsque la prise par voie orale est (ou devient) impossible. Ils n'ont cependant qu'une place limitée en soins palliatifs, lorsqu'une adaptation rapide de la dose est nécessaire (*voir 8.3.*).

- En ce qui concerne le traitement d'appoint (*rescue*) en cas d'accès douloureux paroxystiques et la rotation des opioïdes, *voir 8.3.*

- En cas d'usage chronique d'opioïdes, il faut tenir compte des effets indésirables (*voir 8.3.*), et associer un laxatif; un antiémétique est aussi souvent indiqué.

- Dans les douleurs neuropathiques, on fait souvent appel à certains antiépileptiques ou à des antidépresseurs (*voir plus haut*); dans les douleurs neuropathiques dues à une compression tumorale et à l'œdème, on utilise des corticostéroïdes. Pour les douleurs neuropathiques difficiles à traiter, l'eskétamine est parfois utilisée (indication qui ne figure pas dans le RCP, *voir 18.1.1.*), éventuellement associée à la morphine dans un pousse-seringue; cet usage est controversé et il convient de tenir compte des effets indésirables (hallucinations p.ex.).

- Dans les douleurs osseuses dues à des métastases, les AINS sont utilisés pour leur effet antalgique, bien que leur supériorité par rapport aux opioïdes n'ait jamais été clairement démontrée.

– En préparation magistrale, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, la codéine, le phosphate de codéine et la caféine, associés entre eux ou prescrits séparément, sont remboursés dans le traitement de la douleur chronique, après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur. Une même procédure de remboursement moyennant une autorisation est également d'application pour certaines spécialités à base de paracétamol (symbole ! en regard du conditionnement). Enfin, une intervention particulière dans le coût de certaines spécialités à base de paracétamol (ou à base de paracétamol + codéine) est octroyée aux patients atteints de douleurs chroniques, après autorisation du médecin-conseil: il s'agit uniquement de certains conditionnements à usage oral sous forme solide (mention «Chr» en regard de ces conditionnements).

8.2. Analgésiques non opioïdes - Antipyrétiques

Ce chapitre reprend:

- le paracétamol
- l'acide acétylsalicylique
- le métamizole
- le néfopam
- les associations.

Les AINS sont discutés au point 9.1.

8.2.1. PARACÉTAMOL

Le paracétamol possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques mais pas d'effet anti-inflammatoire.

Positionnement

– Voir 8.1.

– En raison de sa bonne tolérance et de son profil d'innocuité favorable, le paracétamol est considéré comme le traitement de premier choix dans le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, certainement chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées.

– L'utilisation du paracétamol, p.ex. dans les douleurs arthrosiques (voir 9.4.), permet souvent d'éviter l'usage chronique d'AINS. Selon le profil du patient, on recommande des doses de 2 à 4 g de paracétamol par jour selon un schéma fixe. Quelques études mettent en question l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [voir *Folia de novembre 2016*]. Un recours systématique à l'utilisation d'AINS par voie orale ou d'opioïdes semble néanmoins très risqué, surtout chez des patients âgés.

– L'association de codéine au paracétamol (voir 8.3.2.) pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs nociceptives (non neuropathiques).
- Fièvre.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP, mais sur le site *Web geneesmiddelenbijlevercircrose.nl*, le paracétamol est considéré comme «sûr» en cas de cirrhose hépatique).

Effets indésirables

– Rarement irritation du tractus gastro-intestinal, ce qui représente un avantage par rapport aux AINS.

– En cas de surdosage: hépatotoxicité avec ictère et parfois nécrose fatale qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après une ingestion massive.

Vu le décours souvent asymptomatique d'une intoxication, toute suspicion de surdosage nécessite une prise en charge hospitalière urgente. Chez l'adulte, on peut s'attendre à des problèmes à partir d'une prise de 10 g. En présence de facteurs de risque, une toxicité peut déjà être observée avec des doses plus faibles, et même en cas d'utilisation chronique de la dose journalière maximale habituelle (4 g) (voir rubrique «Précautions particulières»). Chez les enfants, une toxicité hépatique peut apparaître à partir de 150 mg/kg. S'il s'avère, sur base de la mesure des taux plasmatiques du paracétamol, que le danger d'hépatotoxicité est réel, il y a lieu d'administrer aussi rapidement que possible de l'acétylcystéine par voie intraveineuse à titre préventif (voir *Intro. 7.1. et 20.1.1.6.*).

– Il n'existe pas d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre l'utilisation du paracétamol en bas âge et le risque d'asthme et wheezing, contrairement à ce qui avait été suggéré dans certaines études observationnelles.

Grossesse et allaitement

– Le paracétamol paraît sans danger pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Précautions particulières

– Le seuil de toxicité hépatique est abaissé chez les *patients à risque* suivants: les enfants, les adultes très maigres (< 50 kg), les personnes très âgées, les patients ayant une dépendance à l'alcool, les patients présentant une malnutrition chronique et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale [voir *Folia d'avril 2011*].

– En cas d'atteinte hépatique (insuffisance hépatique, consommation chronique d'alcool), la dose journalière maximale est limitée à 3 g par jour (et 2 g chez les patients < 50 kg). En cas d'insuffisance hépatique aiguë, le paracétamol est à éviter.

– En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être diminuée et un intervalle plus long de 6 à 8 h entre les doses doit être respecté [voir *Folia de février 2018*].

– Il est important d'interroger les patients souffrant de douleur sur la quantité de paracétamol déjà prise, également en vente libre (*over the counter* ou OTC) et tant en monopréparations qu'en préparations combinées.

– Les patients souffrant de maux de dents semblent constituer un groupe à risque important d'intoxication accidentelle au paracétamol [voir *Folia de février 2018*].

– L'absorption du paracétamol administré en suppositoire est inconstante; la voie orale est à préférer, y compris chez les nourrissons.

– Les comprimés orodispersibles n'offrent aucun avantage en termes de rapidité d'action ou d'efficacité.

– Les préparations à base de paracétamol à libération modifiée ont été retirées du marché en raison des risques de surdosage [voir *Folia de février 2018*].

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

– Attention aux fortes doses de paracétamol en cas de déficit en G6PD (voir *Intro.6.2.11.*).

Note

Pour les conditionnements qui contiennent plus de 10,05 g de paracétamol, une prescription médicale ou une demande écrite du patient est nécessaire [voir *Intro.2.9. et Folia de décembre 2003*].

Posol.

– En absence de facteurs de risque:

- adulte \geq 50 kg: per os: 500 mg à 1 g, jusqu'à 4 x p.j. (max. 4 g p.j.); par voie parentérale: jusqu'à max. 4 x 1 g p.j.
- enfant et adulte < 50 kg: per os: 15 mg/kg jusqu'à 4 x p.j. (max. 60 mg/kg/j.)

– En présence de facteurs de risque (voir *Précautions particulières*):

- adulte \geq 50 kg: per os: max. 3 g p.j.
- adulte < 50 kg: per os: max. 2 g p.j.

ALGOSTASE MONO (SMB)

paracétamol compr. (séc.)		
100 x 500 mg	(R/) ^b \oplus	7,50 €
100 x 500 mg	(R/)	7,52 €
30 x 1 g	(R/) ^b Chr	6,59 €
90 x 1 g	(R/) ^b \oplus	9,39 €
90 x 1 g	(R/)	9,57 €
120 x 1 g	(R/) ^b \oplus	10,60 €
compr. efferv.		
32 x 500 mg	(R/) ^b Chr	4,75 €
compr. efferv. (séc.)		
20 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,50 €
60 x 1 g	(R/) ^b \oplus	8,06 €
susp. (pdr, sachet)		
60 x 1 g	(R/) ^b \oplus	8,06 €

(les conditionnements de 100 x 500 mg et 90 x 1 g sont disponibles en blister et en flacon)

CROIX BLANCHE MONO (SMB)

paracétamol sol. (pdr, sachet)		
20 x 500 mg	Chr	3,45 €

DAFALGAN (UPSA)

paracétamol compr.		
20 x 500 mg		3,55 €
30 x 500 mg	(R/) ^b Chr	5,11 €
compr. pellic. (séc.) Forte		
10 x 1 g		3,24 €
16 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,05 €
32 x 1 g	(R/) ^b Chr	9,08 €
50 x 1 g	(R/) ^b Chr	12,33 €
compr. orodisp. Odis		
16 x 500 mg		4,86 €
compr. efferv. (séc.)		
20 x 500 mg		4,69 €
40 x 500 mg	(R/)	8,33 €
compr. efferv. (séc.) Forte		
8 x 1 g		3,16 €
20 x 1 g	(R/) ^b Chr	7,88 €
40 x 1 g	(R/) ^b Chr	14,12 €
gran. (sachet) Instant Junior		
20 x 250 mg		5,07 €
gran. (sachet) Instant Vanille/Fraise		
20 x 500 mg		5,07 €
gran. (sachet) Instant Forte		
10 x 1 g		4,24 €
sirop sol. Pédiatrique		
90 ml 150 mg/5 ml		3,27 €
150 ml 150 mg/5 ml		5,44 €
supp. Pédiatrique		
12 x 80 mg		2,62 €
12 x 150 mg		3,08 €
12 x 300 mg		3,38 €
supp. Adulte		
12 x 600 mg		4,38 €

DAFALGAN (Impexco)

paracétamol compr. pellic. (séc.) Forte		
16 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,05 €
32 x 1 g	(R/) ^b Chr	8,94 €
compr. efferv. (séc.) Forte		
20 x 1 g	(R/) ^b Chr	7,88 €
40 x 1 g	(R/) ^b Chr	14,12 €

(importation parallèle)

LEMSIP (Reckitt Benckiser)

paracétamol sol. (pdr, sachet)		
10 x 500 mg		5,50 €

PANADOL (GSK)

paracétamol compr. (séc.)		
60 x 500 mg	(R/) ^b Chr	7,97 €
20 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,18 €
50 x 1 g	(R/) ^b Chr	7,04 €

PARACAPS (Apotex) Ⓢ		
paracétamol caps. molle		
20 x 500 mg	(R/)	4,28 €
50 x 500 mg		10,70 €

PARACETABS (Apotex) Ⓢ		
paracétamol compr. pellic. (séc.)		
30 x 500 mg	(R/)	3,52 €
100 x 500 mg	(R/)	10,10 €
compr. pellic. (séc.) Forte		
10 x 1 g		2,06 €
30 x 1 g	(R/)	6,19 €
60 x 1 g	(R/)	7,09 €
100 x 1 g	(R/)	10,54 €

PARACETAMOL B. BRAUN (B. Braun) ▽ Ⓢ		
paracétamol sol. perf. i.v. [amp.]		
20 x 100 mg/10 ml	U.H.	[30 €]
sol. perf. i.v. [flac.]		
10 x 500 mg/50 ml	U.H.	[11 €]
10 x 1 g/100 ml	U.H.	[16 €]

PARACETAMOL EG (EG) Ⓢ		
paracétamol compr. pellic. (séc.)		
30 x 500 mg	(R/)/Chr	4,43 €
100 x 500 mg	(R/)/Chr	11,83 €
120 x 500 mg	(R/)! ⊖	8,05 €
10 x 1 g	Chr	2,82 €
30 x 1 g	(R/)/Chr	7,39 €
60 x 1 g	(R/)/Chr	12,85 €
100 x 1 g	(R/)/Chr	17,12 €
120 x 1 g	(R/)! ⊖	11,00 €
compr. efferv. (séc.)		
20 x 500 mg		4,07 €
40 x 500 mg	(R/)/Chr	7,24 €
20 x 1 g	(R/)/Chr	6,84 €
40 x 1 g	(R/)/Chr	12,25 €
gran. (sachet) Instant junior Vanille Fraise		
20 x 250 mg		4,81 €
gran. (sachet) Instant Vanille Fraise		
20 x 500 mg		4,81 €
gran. (sachet) Instant forte Cappuccino		
10 x 1 g	cx	4,00 €
24 x 1 g	(R/)/Chr	9,60 €

PARACETAMOL FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) ▽ Ⓢ		
paracétamol sol. perf. i.v. [flac.]		
10 x 500 mg/50 ml	U.H.	[11 €]
10 x 1 g/100 ml	U.H.	[16 €]
sol. perf. i.v. [sac]		
20 x 1 g/100 ml	U.H.	[23 €]

PARACETAMOL MYLAN (Mylan) Ⓢ		
paracétamol compr.		
100 x 500 mg	(R/)! ⊖	7,50 €

PARACETAMOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ		
paracétamol compr.		
30 x 500 mg	(R/)/Chr	3,38 €
compr. (séc.)		
30 x 1 g	(R/)/Chr	7,42 €
60 x 1 g	(R/)! ⊖	7,97 €
120 x 1 g	(R/)! ⊖	10,60 €
compr. efferv. (séc.)		
32 x 1 g	(R/)/Chr	7,46 €

PARACETAMOL TEVA (Teva) Ⓢ		
paracétamol compr. (séc.)		
30 x 500 mg	(R/)/Chr	3,87 €
100 x 500 mg	(R/)! ⊖	7,27 €
10 x 1 g		2,41 €
30 x 1 g	(R/)/Chr	6,72 €
60 x 1 g	(R/)/Chr	10,65 €
90 x 1 g	(R/)! ⊖	9,69 €
100 x 1 g	(R/)! ⊖	9,78 €
120 x 1 g	(R/)! ⊖	10,76 €
sirop susp.		
85 ml 200 mg/5 ml		4,24 €

PERDOLAN (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ		
paracétamol compr. (séc.) Adulte		
30 x 500 mg	(R/)/Chr	5,30 €
sirop sol. Enfant		
200 ml 160 mg/5 ml		8,57 €
supp. Bébé		
12 x 100 mg		3,92 €
supp. Enfant		
12 x 200 mg		4,67 €
12 x 350 mg		5,44 €
supp. Adulte		
12 x 500 mg		5,30 €

PE-TAM (Qualiphar) Ⓢ		
paracétamol compr. (séc.)		
20 x 500 mg	Chr	2,25 €

8.2.2. ACIDE ACÉTYL-SALICYLIQUE

L'acide acétylsalicylique a des propriétés analgésiques et antipyrétiques, et un effet anti-inflammatoire à doses élevées.

Positionnement

– Voir 8.1.

– L'acide acétylsalicylique n'a qu'une place très limitée dans la fièvre et la douleur (voir 8.1.); concernant son utilisation dans les crises migraineuses, quelques études ont montré un effet favorable (voir 10.9.1.).

– L'acide acétylsalicylique est un premier choix comme antiagrégant dans la prévention cardio-vasculaire. Les préparations ayant pour seule indication la prévention cardio-vasculaire sont mentionnées au point 2.1.1.1.

– Pour obtenir un effet anti-inflammatoire, des doses élevées d'acide acétylsalicylique sont nécessaires, ce qui est rarement indiqué; les AINS (voir 9.1.) ont un rapport bénéfice/risque plus favorable.

– À faible dose, l'acide acétylsalicylique est également utilisé en cas de risque élevé de pré-éclampsie (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).

Indications (synthèse du RCP)

– Douleurs nociceptives (non neuropathiques).
– Fièvre.
– Inflammation (doses élevées).
– Prévention cardio-vasculaire (faibles doses); phase aiguë de l'infarctus du

myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et de l'angor instable (voir 2.1.1.1.).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- (Antécédents d')ulcère gastro-duodénal.
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

– Après prise orale, irritation locale de la muqueuse gastrique, même à faibles doses, avec parfois des hémorragies gastriques graves; l'irritation locale est moins importante avec les préparations sous forme soluble, tamponnée ou gastro-résistante. Une protection de la muqueuse gastrique par un IPP est proposée chez les patients à risque (voir 3.1.).

– L'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique sous n'importe quelle forme, y compris par voie parentérale, peut aussi provoquer des lésions gastro-intestinales dues à l'inhibition des prostaglandines, comme c'est le cas avec les AINS.

– Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS.

– Inhibition prolongée de l'agrégation plaquettaire, d'où sa place dans la prévention cardio-vasculaire (voir 2.1.1.1.), mais avec aussi des problèmes de saignements, tels que des saignements après extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou centrales, et cela déjà parfois après une dose unique.

– A doses élevées: acouphènes et augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoires.

– En cas de surdosage aigu (le plus souvent avec des doses supérieures à 10 g chez l'adulte): convulsions, dépression respiratoire avec acidose métabolique, fièvre, confusion et coma.

– Risque possible de syndrome de Reye [voir *Folia de mars 2003 et Folia de septembre 2003*].

Grossesse et allaitement

– Il est préférable d'éviter l'acide acétylsalicylique pendant la grossesse.

– **Premier trimestre: suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation de doses élevées.**

– **Troisième trimestre: en cas d'usage chronique de doses élevées, prolongation de la grossesse et du travail, et fermeture prématurée du canal artériel.**

– **Périnatal: risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.**

– L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg p.j.) à partir de la fin du premier trimestre peut s'avérer utile chez certaines femmes à risque élevé de pré-éclampsie; il est recommandé d'interrompre la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement [voir *Folia d'avril 2016*].

– Allaitement: l'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique est à déconseiller vu le risque d'intoxication chez le nouveau-né; il n'y a pas de données sur l'utilisation de faibles doses.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie (en particulier gastro-intestinale), en cas d'association à des médicaments antithrombotiques ou anticoagulants, des AINS, des ISRS, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou la vortioxétine, et en cas de consommation excessive ou chronique d'alcool.

– Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS.

– Acide acétylsalicylique + AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène, l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.

– Acide acétylsalicylique et méthotrexate : risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.

– Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de doses élevées de salicylés et d'acétazolamide.

– Risque théorique de syndrome de Reye en cas d'association au vaccin contre la varicelle.

Précautions particulières

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Posol.
douleur et fièvre:
jusqu'à 4 à 6 x p.j. 300 mg ou plus
(max. 4 g p.j.)
inflammation:
3 à 6 g p.j. en plusieurs prises
antiagrégant:
75 à 100 mg p.j. en 1 prise

Préparations non gastro-résistantes**ASA APOTEX (Apatex) \mathcal{G} \mathcal{D}**

acide acétylsalicylique compr.	
30 x 500 mg	7,96 €
60 x 500 mg	14,70 €

ASPEGIC (Sanofi Belgium) \mathcal{G} \mathcal{D}

acide acétylsalicylique (lysine) sol. (pdr, sachet)	
30 x 100 mg	5,36 €
30 x 250 mg	6,25 €
30 x 500 mg	6,79 €
20 x 1 g	8,88 €
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.]	
6 x 500 mg + 5 ml solv.	R/b O 7,63 €

ASPIRINE (Bayer) \mathcal{G} \mathcal{D}

acide acétylsalicylique compr. enr. Fastabs	
20 x 500 mg	6,51 €
40 x 500 mg	11,30 €
compr. efferv.	
36 x 500 mg	9,39 €

SEDERGINE (Bristol-Myers Squibb) \mathcal{G} \mathcal{D}

acide acétylsalicylique compr. efferv.	
20 x 325 mg	3,09 €
compr. efferv. (séc.) Forte	
20 x 1 g	8,06 €

8.2.3. MÉTAMIZOLE

Le métamizole est un dérivé de la pyrazolone avec des propriétés antipyrétiques et des propriétés analgésiques et spasmolytiques modérées. Il n'exerce pas d'effet anti-inflammatoire.

Positionnement

– Le métamizole n'est pas un médicament de première intention dans le traitement de la douleur ou de la fièvre. Le rapport entre le bénéfice lié à la prise de métamizole et le risque d'effets indésirables est controversé. Pour la plupart des patients, des analgésiques plus sûrs sont disponibles. En raison de ses effets indésirables graves potentiels (agranulocytose), il a été retiré du marché dans certains pays. Il est parfois

utilisé dans les douleurs postopératoires, les crampes, les douleurs cancéreuses et la migraine. Il peut également avoir une place chez les patients présentant des contre-indications aux AINS.

Indications (synthèse du RCP)

– Douleurs aiguës lorsque d'autres traitements ne sont pas indiqués.
– Fièvre élevée.

Contre-indications

– Hypotension, instabilité hémodynamique.
– Affections hématologiques.

Effets indésirables

– Toxicité hématologique grave (rarement agranulocytose).
– Réactions allergiques: asthme, réactions anaphylactoides voire choc anaphylactique.
– Réactions cutanées sévères, voire syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson.
– Administration intraveineuse: hypotension et irritation veineuse.
– Hémorragies gastriques (rares).

Grossesse et allaitement

– Grossesse: le métamizole ne peut pas être utilisé pendant le 3^e trimestre de la grossesse (diminution de la fonction rénale et constriction du canal artériel chez l'enfant).
– Allaitement: à déconseiller.

Précautions particulières

– Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'asthme ou d'atopie.
– En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et chez la personne âgée : éviter les doses élevées et réduire la posologie en cas d'utilisation prolongée étant donné que la vitesse d'élimination est réduite.

Posologie

– À partir de 15 ans ou plus (>53 kg): 500 à 1000 mg toutes les 6 à 8 heures (max. 4000 mg par jour).

NOVALGINE (Sanofi Belgium) \mathcal{G} \mathcal{D}

métamizole, sodium compr. pellic.		
20 x 500 mg	R/	3,59 €
gts sol.		
20 ml 500 mg/1 ml (1 ml = 20 gouttes = 500 mg)	R/	3,54 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]		
12 x 1 g/2 ml	R/	12,42 €

8.2.4. NÉFOPAM

Le néfopam est un analgésique dont le mécanisme d'action n'est pas connu;

il possède uniquement des propriétés analgésiques.

Positionnement

– Etant donné ses effets indésirables et les nombreuses alternatives plus sûres, le néfopam n'a plus de place.

Contre-indications

– Enfants.
– Antécédents de convulsions.
– Utilisation en association avec un inhibiteur de la MAO.
– Insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

– Nausées, sudation, somnolence, convulsions.
– Effets anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).


Interactions

– Crises hypertensives sévères en cas d'association aux inhibiteurs de la MAO.

Précautions particulières

– Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Posol. – (médicament à déconseiller)

ACUPAN (Meda Pharma) 
néfopam, chlorhydrate
compr.
30 x 30 mg R/b O 8,86 €

8.2.5. ASSOCIATIONS

Les associations fixes de paracétamol et de codéine ou de tramadol sont reprises avec les opioïdes au point 8.3.2..

Positionnement

– En principe, il faut donner la préférence aux préparations qui ne contiennent qu'un seul principe actif.
– L'association de doses élevées de caféine (plus de 100 mg) au paracétamol ou à des AINS pourrait apporter un faible effet analgésique additif.
– L'ajout d'acide ascorbique (vitamine C) n'a pas d'intérêt.
– L'association de codéine ou de caféine à l'acide acétylsalicylique ou au paracétamol pourrait favoriser une prise chronique et un abus (voir 8.3.2.). Les préparations à base de codéine sont toujours soumises à prescription.

Contre-indications

– Concernant l'acide acétylsalicylique, voir 8.2.2.
– Dans le RCP de la plupart des associations, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont mentionnées comme contre-indications.

Effets indésirables

– Voir 8.2.1. et 8.2.2.
– La relation entre l'utilisation chronique d'associations analgésiques et l'apparition d'une néphropathie induite par les analgésiques est toujours controversée.

Grossesse et allaitement

– Voir 8.2.1. et 8.2.2.







Interactions

– Voir 8.2.1. et 8.2.2.
– La caféine est un substrat et un inhibiteur du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 8.2.1. et 8.2.2.
– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Paracétamol + caféine

ALGOSTASE (SMB) 			
paracétamol 500 mg			
caféine 50 mg			
gél.			
30	(R/)		4,95 €
compr. efferv. (séc.)			
32	(R/)		6,00 €
ANTIGRIPHINE (Omega) 			
paracétamol 500 mg			
caféine 65 mg			
compr. pellic.			
20			6,50 €
CROIX BLANCHE (SMB) 			
paracétamol 500 mg			
caféine 50 mg			
compr. (séc.)			
20			2,60 €
sol. (pdr, sachet)			
20			3,61 €
DAFALGAN PLUS CAFFEINE (UPSA) 			
paracétamol 500 mg			
caféine 65 mg			
compr. pellic.			
20			6,50 €
30	(R/)		9,75 €
LONARID N (Boehringer Ingelheim) 			
paracétamol 400 mg			
caféine 50 mg			
compr. (séc.)			
30	(R/)		5,57 €
MANN (SMB) 			
paracétamol 500 mg			
caféine 50 mg			
sol. (pdr, sachet)			
16			3,45 €

PANADOL PLUS (GSK) 


paracétamol 500 mg
caféine 65 mg
compr. pellic.
20

4,86 €

Acide acétylsalicylique + caféine**ASPIRINE CAFFEINE (Bayer)** 


acide acétylsalicylique 650 mg
caféine 65 mg
compr. sol.
30

7,97 €

Acide acétylsalicylique + acide ascorbique**ASPIRINE-C (Bayer)** 

acide acétylsalicylique 400 mg
acide ascorbique 240 mg
compr. efferv. (séc.)
20

8,17 €

Paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine**EXCEDRYN (GSK)** 

paracétamol 250 mg
acide acétylsalicylique 250 mg
caféine 65 mg
compr. pellic.
30
32


9,56 €
10,20 €**PERDOLAN COMPOSITUM***(Johnson & Johnson Consumer)* 

paracétamol 400 mg
acide acétylsalicylique 400 mg
caféine 92 mg
suppl. Adulte
12

6,84 €

TROC (Melisana) 

paracétamol 200 mg
acide acétylsalicylique 200 mg
caféine 50 mg
compr. sol. (séc.)
20
40

4,07 €
6,50 €**Paracétamol + acide acétylsalicylique + acide ascorbique****AFEERYL (SMB)** 

paracétamol 200 mg
acide acétylsalicylique 300 mg
acide ascorbique 300 mg
compr. efferv. (séc.)
16
32

5,90 €
9,44 €

8.3. Opioïdes

On parle d'opiacés pour les molécules (naturelles ou semi-synthétiques) qui sont structurellement apparentées à l'opium (p.ex. la morphine). Les opioïdes (auparavant appelés «analgésiques morphiniques») regroupent toutes les molécules se liant aux récepteurs opioïdes dans le cerveau.

Positionnement

– Voir 8.1. pour la place des opioïdes dans la douleur chronique et dans le traitement de la douleur en soins palliatifs.

– L'usage d'opioïdes en dehors du contexte des soins palliatifs a énormément augmenté au cours des dernières années. Dans certains pays, on parle d'une véritable «crise des opioïdes» en raison de la forte augmentation de la mortalité qui en résulte.

– Au moment d'initier un traitement par opioïdes, il convient d'évaluer pour chaque individu les objectifs et les facteurs de risque d'effets indésirables, tel que le risque de dépendance. Il convient de bien informer préalablement sur les avantages et les inconvénients, la durée de l'utilisation, la nécessité d'un suivi régulier et le sevrage progressif (le cas échéant). Le recours à des opioïdes doit toujours se faire dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire de la pathologie sous-jacente.

– Les opioïdes peuvent être classés suivant leur pouvoir antalgique.

- *Opioïdes peu puissants*: codéine, dihydrocodéine, tramadol.
- *Opioïdes de puissance modérée*: péthidine, tilidine.
- *Opioïdes puissants*: buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, piritramide, tapentadol.

– Les opioïdes sont des agonistes au niveau des récepteurs aux opioïdes (surtout μ , κ et δ) et sont aussi classés de la façon suivante.

- *Agonistes purs*: codéine, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, péthidine, piritramide, tapentadol, tilidine, tramadol.
- *Agonistes partiels*: buprénorphine.
- *Agonistes/antagonistes mixtes*: anciennement la pentazocine.

– La plupart du temps, l'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes n'a pas de sens. Elle peut même entraîner une diminution de l'effet antalgique lorsque des agonistes purs sont utilisés concomitamment avec des agonistes partiels ou des agonistes/antagonistes mixtes (voir la rubrique «Interactions»). La morphine ou le fentanyl peuvent toutefois être utilisés comme traitement d'appoint (*rescue*) en cas d'accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux déjà traités par de la morphine à libération prolongée ou par des dispositifs transdermiques à base de fentanyl ou de buprénorphine. En cas de nécessité (*rescue*), on utilise la morphine sous forme de sirop, en injection sous-cutanée ou sous forme de préparation à libération normale.

– En cas d'analgésie insuffisante ou en présence d'effets indésirables graves, on peut changer d'opioïde («rotation des opioïdes»). Les tableaux de conversion entre les différents médicaments ne donnent cependant que des informations approximatives et une adaptation individuelle est indispensable. En cas de rotation en raison d'effets indésirables, on administre 50 à 75% de la dose journalière équivalente du nouvel opioïde à utiliser; en cas de rotation en raison d'un effet antalgique insuffisant, on administre le nouvel opioïde à dose équivalente. La rotation des opioïdes doit toujours se faire par un clinicien expérimenté; en cas de doute, l'avis d'un expert doit être sollicité. Dans *Tableau 8a.* et *Tableau 8b.* dans 8.3. une liste approximative d'équivalence des opioïdes est mentionnée.

– Il n'existe pas de preuves convaincantes de l'efficacité des opioïdes dans la douleur neuropathique [voir *Folia de juin 2017*].

– Dans la douleur chronique non cancéreuse, la place des opioïdes est très limitée: les opioïdes ne sont probablement pas plus efficaces à long terme que les non-opioïdes et entraînent plus d'effets indésirables [voir *Folia de septembre 2016* et *Folia de février 2018*]. Dans ce contexte, une évaluation biopsychosociale approfondie au préalable, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont particulièrement nécessaires. Lorsque la douleur chronique non cancéreuse n'est pas sous contrôle malgré un traitement par un opioïde, il convient de vérifier si le traitement par un opioïde doit être poursuivi et d'envisager d'arrêter celui-ci progressivement. Si un opioïde est quand même utilisé, les direc-

tives recommandent de limiter la durée du traitement à 3 mois et la dose quotidienne à un maximum de 90 mg de morphine (ou son équivalent).

– La codéine est utilisée dans la douleur modérément sévère, en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène (*voir* 8.3.2.), et comme antitussif (*voir* 4.2.1.). Les effets indésirables et le risque de dépendance des opioïdes concernent également la codéine. La codéine est une prodrogue qui est métabolisée dans le foie en morphine. L'association de codéine à l'ibuprofène ou au paracétamol (*voir* 8.3.2.) pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.

– Tramadol: les effets antalgiques du tramadol résultent d'un effet à la fois morphinique, noradrénergique et sérotoninergique. Dans l'échelle de la douleur de l'Organisation Mondiale de la Santé (*voir* 8.1.), le tramadol est considéré comme une alternative à la codéine. Le tramadol est une prodrogue qui est métabolisée dans le foie en son métabolite actif. Le tramadol est de plus en plus souvent prescrit pour soulager la douleur chronique, bien que son efficacité soit très faible et que, comme d'autres opioïdes, il entraîne des effets indésirables importants et une dépendance [*voir Folia de février 2018*].

– La place des opioïdes de puissance modérée est peu étayée; souvent, on privilégie plutôt de faibles doses d'un opioïde puissant.

– Le fentanyl et la buprénorphine sont disponibles sous forme de dispositifs transdermiques utilisés en cas de douleur chronique. Ceux-ci ne peuvent être utilisés qu'en cas de douleur stable, étant donné que lors de la mise en place ou du retrait du système transdermique ainsi que lors de l'adaptation de la dose, les concentrations plasmatiques et l'effet ne se modifient que très lentement; le nouvel état d'équilibre n'est atteint qu'après plus de 36 heures. Une augmentation de la dose après déjà quelques heures doit dès lors être évitée.

– Tapentadol: l'effet antalgique du tapentadol résulte à la fois d'un effet morphinique et d'effets noradrénergiques. L'expérience avec le tapentadol est limitée, et on ne connaît pas bien la dose équivalente par rapport à la morphine et aux autres opioïdes.

– La méthadone et la buprénorphine peuvent également être indiquées comme traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opiacés (*voir* 10.5.3.).

– Les opioïdes utilisés spécifiquement dans le cadre de l'anesthésie sont repris au point 18.1.2..

Indications (synthèse du RCP)

– Douleur modérée à sévère lorsque les analgésiques non opioïdes ne suffisent pas.

– Méthadone et buprénorphine: également utilisées comme traitement de substitution en cas de dépendance aux opioïdes (*voir* 10.5.3.).

Contre-indications

– Dépression respiratoire aiguë, crise d'asthme aiguë, BPCO sévère, coma; pression intracrânienne accrue; patients à risque d'iléus paralytique.

– Buprénorphine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Codéine: également métaboliseurs ultrarapides au niveau du CYP2D6 (*voir* Intro.6.3.); femmes allaitantes; enfants et adolescents jusqu'à 18 ans en cas d'usage comme analgésique après une tonsillectomie; après une adénoïdectomie dans le cadre d'une apnée du sommeil; sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercircrose.nl*, la codéine est considérée comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

– Hydromorphone: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Méthadone: également facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir* Intro.6.2.2.).

– Morphine: aussi affection hépatique aiguë (RCP).

– Péthidine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Tapentadol: est considéré comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercircrose.nl*.

– Tramadol: aussi épilepsie non contrôlée; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Constipation, sans apparition de tolérance à cet effet indésirable.

– Sédation qui se manifeste surtout pendant les premiers jours (avec un impact éventuel sur la sécurité routière ou professionnelle). Une sédation qui se prolonge ou qui réapparaît, de même qu'une dépression respiratoire, doit évoquer un

Tableau 8a. Liste d'équivalence approximative des opioïdes oraux (or.), sous-cutanés (s.c.), intramusculaires (i.m.), intraveineux (i.v.) et sublinguaux (subling.) (source British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* et les RCP) (version en ligne, dernière consultation le 01/12/2020)

DE	VERS	CONVERSION
Codéine or.	Tramadol or.	Même dose
Codéine or.	Morphine or.	Divisez la dose de codéine or. par 10
Codéine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de codéine or. par 30
Dihydrocodéine or.	Morphine or.	Divisez la dose de dihydrocodéine or. par 10
Hydromorphone or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose d'hydromorphone or. par 3
Morphine or.	Oxycodone or.	Divisez la dose de morphine or. par 1,5
Morphine or.	Oxycodone s.c./i.v.	Divisez la dose de morphine or. par 3
Morphine or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose de morphine or. par 5
Morphine or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose de morphine or. par 15
Morphine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de morphine or. par 3
Morphine or.	Buprenorphine subling.	Divisez la dose de morphine or. par 30
Oxycodone or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose d'oxycodone or. par 3,3
Oxycodone or.	Oxycodone s.c./i.v.	Divisez la dose d'oxycodone or. par 2
Tramadol or.	Morphine or.	Divisez la dose de tramadol or. par 10
Tramadol or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de tramadol or. par 30

Tableau 8b. Liste d'équivalence approximative des opioïdes transdermiques (transderm.) (source British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* et les RCP) (version en ligne, dernière consultation le 01/12/2020)

Tableau d'équivalence de la buprénorphine ~ = correspond à		
35 µg/h transdermique	~	84 mg/24 h morphine or.
52,5 µg/h transdermique	~	126 mg/24 h morphine or.
70 µg/h transdermique	~	168 mg/24 h morphine or.
Tableau d'équivalence du fentanyl ~ = correspond à		
12,5 µg/h transdermique	~	30 mg/24 h morphine or.
25 µg/h transdermique	~	60 mg/24 h morphine or.
50 µg/h transdermique	~	120 mg/24 h morphine or.
75 µg/h transdermique	~	180 mg/24 h morphine or.
100 µg/h transdermique	~	240 mg/24 h morphine or.

surdosage, un retard dans la métabolisation ou un renforcement de l'effet par interaction avec d'autres médicaments ou l'alcool.

- Euphorie.
- Nausées et vomissements, surtout pendant les premières semaines du traitement ou en cas d'augmentation trop rapide de la dose.
- Hypotension orthostatique.
- Dépression respiratoire, surtout avec les analgésiques puissants.
- Sudation.
- Spasme du pylore, contraction des voies biliaires et du sphincter d'Oddi.
- Hyperalgésie induite par les opioïdes: bien démontrée dans la douleur aiguë postopératoire, plus controversée mais également possible en cas de douleur chronique.
- Tolérance aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables, en fonction de la dose et de la durée d'administration; l'effet constipant persiste toutefois. Une augmentation de la dose est nécessaire pour compenser la tolérance.
- Dépendance psychique, allant jusqu'à la toxicomanie.
- Dépendance physique lors d'un traitement prolongé, avec manifestations de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement. Ce risque existe avec tous les opioïdes. Lors de l'arrêt du traitement, on diminuera toujours la dose progressivement.
- **Méthadone: aussi allongement de l'intervalle QT** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir *Intro.6.2.2.*).
- Tapentadol: aussi vertiges, céphalées, tremblements, comportement agressif; des convulsions ont aussi été observées, surtout chez les patients épileptiques ou prenant d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir *Intro.6.2.8.*).
- Tramadol: aussi réactions anaphylactiques, sécheresse de la bouche, vertiges, tremblements, hypoglycémie; aussi convulsions, surtout chez des patients épileptiques ou qui utilisent d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir *Intro.6.2.8.*).

Grossesse et allaitement

- **Les opioïdes sont à déconseiller pendant la grossesse.**
- **Chez le nouveau-né: dépression respiratoire en cas d'utilisation pendant l'accouchement, et symptômes de sevrage en cas d'utilisation chronique par la mère.**
- En ce qui concerne les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes, voir *Folia de décembre 2006*.
- Allaitement: l'utilisation d'opioïdes peut être envisagée avec prudence. La codéine est contre-indiquée: des problèmes graves ont été décrits chez l'enfant [voir *Folia d'octobre 2013*].

Interactions

- Diminution de l'effet antalgique des agonistes purs (p.ex. morphine, méthadone) en cas d'ajout d'un agoniste partiel comme la buprénorphine ou d'un antagoniste opioïde.
- Sédation excessive lors de l'association avec d'autres médicaments ayant un effet sédatif (notamment les benzodiazépines) ou avec l'alcool.
- Fentanyl, hydromorphone, oxycodone, péthidine, tapentadol et tramadol: syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante d'autres substances à effet sérotoninergique (surtout les inhibiteurs de la MAO ou les ISRS) (voir *Intro.6.2.4.*).
- Méthadone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).
- Tramadol et tapentadol: risque accru de convulsions en cas d'association d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif (voir *Intro.6.2.8.*).
- La codéine et le tramadol sont des substrats du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) avec entre autres diminution de la conversion en métabolite actif par des inhibiteurs du CYP2D6, avec diminution possible de l'effet antalgique. Le tramadol est aussi un substrat du CYP2B6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le fentanyl est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

- La méthadone est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La morphine est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- L'oxycodone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Le risque d'abus ou de dépendance avec les opioïdes est plus élevé chez les patients présentant des antécédents de dépendance ou d'alcoolisme.
- En cas d'utilisation chronique, les préparations à longue durée d'action sont à préférer; l'utilisation systématique de préparations à courte durée d'action est à éviter, sauf en cas d'accès douloureux paroxystiques.
- L'utilisation d'opioïdes puissants dans les douleurs chroniques chez des patients non cancéreux est controversée [voir Folia de septembre 2016]. Dans ce contexte spécialement, une évaluation biopsychosociale approfondie doit être réalisée au préalable et un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont nécessaires.
- Le myosis est un signe de surdosage en situation aiguë. Le myosis peut toutefois être absent chez les utilisateurs chroniques en cas d'intoxication; en cas de surdosage aigu accompagné d'une dépression respiratoire sévère avec manque d'oxygène, une mydriase peut apparaître.
- La prudence s'impose chez les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique vu le risque d'un effet plus prononcé.
- La codéine est une prodrogue qui est transformée au niveau du CYP2D6 en morphine. Un effet excessif a été observé chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine [voir Folia de décembre 2006]. Par contre, chez les métaboliseurs lents (5 à 10% de la population blanche), l'effet antalgique de la codéine peut être insuffisant.
- En cas d'usage chronique d'un opioïde, il convient de lutter préventivement contre la constipation au moyen d'un traitement laxatif [voir Folia de janvier 2003]. La méthylinaltrexone (voir 8.4.) peut également être utilisée. Dans l'association fixe oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.), la naloxone est ajoutée afin de lutter contre la constipation induite par l'oxycodone: sa supériorité par rapport à un traitement laxatif classique n'est toutefois pas prouvée.
- Dispositifs transdermiques: il est très important de suivre correctement les modalités pratiques telles que décrites dans le RCP. Des effets indésirables graves ont été rapportés suite à un usage inapproprié, chez des enfants p.ex. [voir Folia de septembre 2012]. L'absorption transdermique augmente en cas de fièvre, de transpiration abondante et d'exposition à des sources de chaleur (p.ex. douche, bouillotte). Il se peut que chez les patients maigres, les dispositifs transdermiques à base de fentanyl doivent déjà être remplacés après 48h (au lieu de 72h). Chez les patients cachectiques, la durée de l'effet est assez imprévisible. Les dispositifs transdermiques ne peuvent pas être découpés, à moins que cela ne soit explicitement mentionné dans le RCP [voir Folia de décembre 2019].
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Pour les préparations magistrales à base de méthadone: voir 10.5.3.

8.3.1. PRÉPARATIONS SIMPLES

Fentanyl

Buprénorphine

Posol.

- *subling.*: 200-400 µg toutes les 6 à 8 heures- *transderm.*:

- chez les patients sans traitement antérieur aux opioïdes: 35 µg/h toutes les 96 h (à remplacer toujours au même moment); à augmenter éventuellement par la suite en passant au dispositif transdermique de dosage immédiatement supérieur
- chez les patients ayant reçu un traitement antérieur aux opioïdes: calculer la dose à l'aide du tableau d'équivalence (voir *Tableau 8b. au point 8.3.*), puis ajuster la dose individuellement

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

BUPRENORPHINE TEVA (Teva) Ⓢ

buprénorphine

dispositif transderm.

10 x 35 µg/1 h (20 mg/25 cm²)

R/b Ⓢ 35,35 €

(assimilé aux stupéfiants)

TEMGESIC (Indivior) Ⓢ

buprénorphine (chlorhydrate)

compr. subling. (séc.)

50 x 0,2 mg

R/b Ⓢ 13,48 €

sol. inj. i.m./i.v. [amp.]

5 x 0,3 mg/1 ml

R/ 12,62 €

(assimilé aux stupéfiants)

TRANSTEC (Grünenthal) Ⓢ

buprénorphine

dispositif transderm.

5 x 35 µg/1 h (20 mg/25 cm²)

R/b Ⓢ 22,84 €

10 x 35 µg/1 h (20 mg/25 cm²)

R/b Ⓢ 35,35 €

5 x 52,5 µg/1 h (30 mg/37,5 cm²)

R/b Ⓢ 30,27 €

10 x 52,5 µg/1 h (30 mg/37,5 cm²)

R/b Ⓢ 48,58 €

5 x 70 µg/1 h (40 mg/50 cm²)

R/b Ⓢ 37,91 €

10 x 70 µg/1 h (40 mg/50 cm²)

R/b Ⓢ 62,28 €

(assimilé aux stupéfiants)

Posol.

- *transderm.*:

- en cas de douleurs chroniques sans traitement antérieur aux opioïdes: ne pas utiliser le fentanyl par voie transdermique chez les patients naïfs d'opioïdes
- en cas de douleurs chroniques avec traitement antérieur aux opioïdes: calculer la dose à l'aide du tableau d'équivalence (voir *Tableau 8b. au point 8.3.*), puis ajuster la dose individuellement par paliers de 12-25 µg/h toutes les 48 à 72 h

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

DUROGESIC (Janssen-Cilag) Ⓢ

fentanyl

dispositif transderm.

5 x 12,5 µg/1 h (2,1 mg/5,25 cm²)

R/b Ⓢ 15,43 €

10 x 12,5 µg/1 h (2,1 mg/5,25 cm²)

R/b Ⓢ 25,49 €

5 x 25 µg/1 h (4,2 mg/10,5 cm²)

R/b Ⓢ 19,33 €

10 x 25 µg/1 h (4,2 mg/10,5 cm²)

R/b Ⓢ 31,60 €

5 x 50 µg/1 h (8,4 mg/21 cm²)

R/b Ⓢ 31,73 €

10 x 50 µg/1 h (8,4 mg/21 cm²)

R/b Ⓢ 55,43 €

10 x 75 µg/1 h (12,6 mg/31,5 cm²)

R/b Ⓢ 74,31 €

10 x 100 µg/1 h (16,8 mg/42 cm²)

R/b Ⓢ 89,06 €

(stupéfiant)

FENTANYL EG (EG) Ⓢ

fentanyl

dispositif transderm. Matrix

10 x 12,5 µg/1 h (2,063 mg/3,75 cm²)

R/b Ⓢ 25,48 €

10 x 25 µg/1 h (4,125 mg/7,5 cm²)

R/b Ⓢ 29,30 €

10 x 50 µg/1 h (8,25 mg/15 cm²)

R/b Ⓢ 55,42 €

10 x 75 µg/1 h (12,375 mg/22,5 cm²)

R/b Ⓢ 74,30 €

10 x 100 µg/1 h (16,5 mg/30 cm²)

R/b Ⓢ 89,05 €

(stupéfiant)

FENTANYL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

fentanyl

dispositif transderm. Matrix

10 x 12,5 µg/1 h (2,89 mg/5,25 cm²)

R/b Ⓢ 24,97 €

10 x 25 µg/1 h (5,78 mg/10,5 cm²)

R/b Ⓢ 29,30 €

10 x 50 µg/1 h (11,56 mg/21 cm²)

R/b Ⓢ 58,24 €

10 x 75 µg/1 h (17,34 mg/31,5 cm²)

R/b Ⓢ 78,06 €

10 x 100 µg/1 h (23,12 mg/42 cm²)

R/b Ⓢ 93,63 €

(stupéfiant)

MATRIFEN (Takeda) ®

fentanyl		
dispositif transderm.		
2 x 12 µg/1 h (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b ⊖	9,21 €
5 x 12 µg/1 h (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b ⊖	16,05 €
10 x 12 µg/1 h (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b ⊖	26,55 €
2 x 25 µg/1 h (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b ⊖	10,87 €
5 x 25 µg/1 h (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b ⊖	20,18 €
10 x 25 µg/1 h (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b ⊖	31,60 €
5 x 50 µg/1 h (5,5 mg/16,8 cm ²)	R/b ⊖	33,16 €
10 x 50 µg/1 h (5,5 mg/16,8 cm ²)	R/b ⊖	58,24 €
5 x 75 µg/1 h (8,25 mg/25,2 cm ²)	R/b ⊖	44,64 €
10 x 75 µg/1 h (8,25 mg/25,2 cm ²)	R/b ⊖	78,06 €
5 x 100 µg/1 h (11 mg/33,6 cm ²)	R/b ⊖	54,90 €
10 x 100 µg/1 h (11 mg/33,6 cm ²)	R/b ⊖	93,63 €
(stupéfiant)		

Hydromorphone

Posol. per os en cas de douleur sévère chez les patients cancéreux
 - géł.: 1,3 mg toutes les 4 heures, augmenter la dose progressivement en fonction de la réponses
 - géł. à lib. modifiée: 4 mg toutes les 12 heures, ensuite adapter la dose individuellement
 Maintenir la durée du traitement la plus courte que possible en situation non palliative

PALLADONE (Mundipharma) ®

hydromorphone, chlorhydrate		
géł. Immediate Release		
28 x 1,3 mg	R/b ⊖	9,11 €
28 x 2,6 mg	R/b ⊖	13,57 €
géł. lib. prol. Slow Release		
30 x 4 mg	R/b ⊖	20,16 €
30 x 8 mg	R/b ⊖	33,78 €
30 x 16 mg	R/b ⊖	58,09 €
30 x 24 mg	R/b ⊖	72,07 €
sol. inj./perf. i.v./s.c. [amp.]		
5 x 2 mg/1 ml	R/	22,59 €
5 x 10 mg/1 ml	R/	55,75 €
5 x 20 mg/1 ml	R/	105,60 €
(stupéfiant)		

Méthadone

Posol. per os en cas de douleur sévère: 2,5 à 10 mg toutes les 6 à 8 heures, ensuite adapter la posologie individuellement
 Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

MEPHENON (Sterop) ®

méthadone, chlorhydrate		
compr. (séc.)		
30 x 5 mg	R/	8,75 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]		
6 x 10 mg/1 ml	R/	9,41 €
(stupéfiant)		

Morphine par voie orale à libération normale*Posol.*

- douleur aiguë: commencer par 10 mg toutes les 4 heures, adapter la dose individuellement; chez les personnes âgées commencer par 5 mg toutes les 4 heures
 - douleur chronique: commencer par 5 à 10 mg toutes les 4 heures, adapter la dose individuellement
 - douleur cancéreuse paroxystique en situation palliative: voir *Formulaire de soins aux Personnes Âgées*
 Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non-palliative

MS DIRECT (Mundipharma) ®

morphine, sulfate		
compr. enr. (séc.)		
56 x 10 mg	R/	18,66 €
(stupéfiant)		

Morphine par voie orale à libération prolongée*Posol.*

- douleur en situations non palliatives: 10 à 30 mg toutes les 12 heures, augmenter progressivement si nécessaire
 - douleur en soins palliatifs (sans utilisation préalable d'opioïdes): 20-30 mg p.j. en 2 doses, adapter la dose individuellement
 - douleur en soins palliatifs (avec utilisation préalable d'un opioïde peu puissant): calculer à l'aide du tableau d'équivalence (voir dans 8.3.), ensuite adapter la dose individuellement (voir aussi *Formulaire de soins aux Personnes Âgées*). Normalement, commencer par 40-60 mg p.j. en 2 doses
 Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

MORPHINE TEVA (Teva) ®

morphine, sulfate		
compr. lib. prol.		
30 x 10 mg	R/b ⊖	7,89 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	12,54 €
60 x 30 mg	R/b ⊖	20,43 €
30 x 60 mg	R/b ⊖	22,20 €
60 x 60 mg	R/b ⊖	34,33 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	31,20 €
(stupéfiant)		

MS CONTIN (Mundipharma) ®

morphine, sulfate		
compr. lib. prol.		
30 x 10 mg	R/b ⊖	8,06 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	13,00 €
56 x 30 mg	R/b ⊖	18,50 €
30 x 60 mg	R/b ⊖	21,18 €
56 x 60 mg	R/b ⊖	30,93 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	29,73 €
(stupéfiant)		

Morphine par voie parentérale*Posol. i.m., s.c., i.v.*

- douleur aiguë: commencer par 5 mg toutes les 4 heures (30 mg sur 24 heures), adapter la dose individuellement
 - douleur chronique: commencer par 5-10 mg toutes les 4 heures, adapter la dose individuellement
 - douleur cancéreuse paroxystique en situations palliatives: voir *Formulaire de soins aux Personnes Agées*
- Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

MORPHINE HCL STEROP (Sterop) © ♀

morphine, chlorhydrate

sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c./i.théc./p.dural [amp.]		
10 x 10 mg/1 ml	R/	9,35 €
10 x 20 mg/1 ml	R/	15,03 €
10 x 30 mg/1 ml	R/	16,88 €
10 x 40 mg/1 ml	R/	22,98 €

(stupéfiant)

Oxycodone*Posol. en cas de douleur aiguë ou chronique sévère*

- *per os* (compr. à lib. normale): commencer par 5 mg toutes les 4 à 6 heures, max. 40 mg p.j.; en situation palliative, adapter la dose individuellement jusqu'à max. 400 mg p.j.
 - *per os* (compr. à lib. modifiée): commencer par 10 mg toutes les 12 heures, max. 40 mg p.j.; en situation palliative, adapter la dose individuellement jusqu'à max. 400 mg p.j.
 - *injection i.v.*: 1-10 mg toutes les 4 heures si nécessaire
 - *perfusion i.v.*: commencer par 2 mg/heure, adapter individuellement
 - *injection s.c.*: commencer par 5 mg toutes les 4 heures, adapter individuellement
 - *perfusion s.c.*: commencer par 7,5 mg/24 heures, adapter individuellement
- Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

OXYCODONE TEVA (Teva) © ♀oxycodone, chlorhydrate
compr. lib. prol.

30 x 5 mg	R/b ©	7,21 €
60 x 5 mg	R/b ©	8,87 €
30 x 10 mg	R/b ©	8,69 €
60 x 10 mg	R/b ©	12,20 €
30 x 20 mg	R/b ©	12,57 €
60 x 20 mg	R/b ©	19,11 €
30 x 40 mg	R/b ©	18,53 €
60 x 40 mg	R/b ©	30,53 €
60 x 80 mg	R/b ©	44,67 €

(stupéfiant)

OXYCODON SANDOZ (Sandoz) © ♀oxycodone, chlorhydrate
compr. lib. prol.

30 x 5 mg	R/b ©	7,21 €
60 x 5 mg	R/b ©	8,87 €
30 x 10 mg	R/b ©	8,69 €
60 x 10 mg	R/b ©	12,20 €
30 x 20 mg	R/b ©	12,57 €
60 x 20 mg	R/b ©	19,11 €
30 x 40 mg	R/b ©	18,53 €
60 x 40 mg	R/b ©	30,53 €
30 x 80 mg	R/b ©	28,58 €
60 x 80 mg	R/b ©	44,67 €

(stupéfiant)

OXYCONTIN (Mundipharma) © ♀oxycodone, chlorhydrate
compr. lib. prol.

30 x 5 mg	R/b ©	6,79 €
30 x 10 mg	R/b ©	8,00 €
30 x 20 mg	R/b ©	11,58 €
30 x 40 mg	R/b ©	18,53 €
30 x 80 mg	R/b ©	29,18 €

(stupéfiant)

OXYNORM (Mundipharma) © ♀oxycodone, chlorhydrate
compr. orodisp. Instant

28 x 5 mg	R/b ©	7,56 €
28 x 10 mg	R/b ©	10,45 €
28 x 20 mg	R/b ©	16,25 €

sol. inj./perf. i.v./s.c. [amp.]

5 x 20 mg/2 ml	R/	22,53 €
5 x 50 mg/1 ml	R/	73,91 €

(stupéfiant)

Péthidine**PETHISOM (Sterop) © ♀**

péthidine, chlorhydrate

sol. inj./perf. à diluer i.m./i.v./s.c. [amp.]		
10 x 50 mg/1 ml	R/	11,28 €
5 x 100 mg/2 ml	R/	7,83 €
10 x 100 mg/2 ml	R/	13,22 €

(stupéfiant)

Piritramide**DIPIDOLOR (Piramal) ♀**

piritramide

sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
5 x 20 mg/2 ml	R/b ©	6,91 €

(stupéfiant)

Tapentadol*Posol.*

- douleur aiguë modérée à sévère: *per os* (comp. à lib. normale, non modifiée): commencer par 50 mg toutes les 4 à 6 heures, adapter la dose individuellement jusqu'à max. 700 mg dans les premières 24 heures, ensuite max. 600 mg p.j.
 - douleur chronique sévère: *per os* (compr. à lib. modifiée): 50 mg toutes les 12 heures, adapter la dose individuellement jusqu'à max. 500 mg p.j.
- Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

PALEXIA (Grünenthal) Ⓢ

tapentadol (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	23,99 €
30 x 75 mg	R/b	⊖	32,66 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	41,34 €
compr. lib. prol.			
60 x 50 mg	R/b	⊖	41,34 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	76,02 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	109,23 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	142,44 €
60 x 250 mg	R/b	⊖	175,66 €
sol.			
100 ml 20 mg/1 ml	R/		31,65 €
200 ml 20 mg/1 ml	R/		53,11 €
(assimilé aux stupéfiants)			

Tramadol**Posol.**

- per os (compr. à lib. normale):

- douleur aiguë sévère: commencer par 100 mg, ensuite adapter individuellement jusqu'à 50-100 mg toutes les 4 à 6 heures, max. 400 mg/24 heures
- douleur chronique sévère: commencer par 50 mg, ensuite adapter la dose individuellement jusqu'à max. 400 mg/24 heures

- per os (compr. à lib. prolongée):

- douleur modérée à sévère: commencer par 50-100 mg 2 x p.j., adapter individuellement jusqu'à 150-200 mg 2 x p.j. (max. 400 mg/24 heures)

- voie i.m.:

- douleur modérée à sévère: 50-100 mg toutes les 4 à 6 heures

- injection/perfusion i.v.:

- douleur modérée à sévère: 50-100 mg toutes les 4 à 6 heures
- douleur postopératoire: commencer par 100 mg, ensuite 50 mg toutes les 10 à 20 minutes jusqu'à max. 250 mg la première heure, max. 600 mg/24 heures

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

CONTRAMAL (Grünenthal) Ⓢ

tramadol, chlorhydrate			
gél.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,46 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,66 €
compr. lib. prol. Retard			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,29 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	8,84 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,88 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,05 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	20,91 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	17,27 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	26,11 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	19,77 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	30,00 €
gts sol. (flac. compte-gouttes)			
1 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		6,68 €
3 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		9,88 €
(1 ml = 40 gouttes = 100 mg)			
gts sol. (pompe doseuse)			
1 x 50 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		12,40 €
(1 ml = 8 pressions = 100 mg)			
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	6,73 €
10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,16 €

DOLZAM (Zambon) Ⓢ

tramadol, chlorhydrate			
gél.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,46 €

TRADONAL (Meda Pharma) Ⓢ

tramadol, chlorhydrate			
gél.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,46 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,66 €
compr. orodisp. Odis			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,46 €
gél. lib. prol. Retard			
60 x 50 mg	R/b	⊖	11,28 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	14,18 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	19,75 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	22,05 €
gts sol. (flac. compte-gouttes)			
10 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	6,68 €
30 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	10,68 €
(1 ml = 40 gouttes = 100 mg)			
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,56 €

TRAMADOL EG (EG) Ⓢ


tramadol, chlorhydrate			
compr. (sec.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,43 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,62 €
compr. lib. prol. Retard			
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,62 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,33 €
90 x 100 mg	R/b	⊖	19,31 €
20 x 150 mg	R/b	⊖	9,62 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	19,33 €
90 x 150 mg	R/b	⊖	26,13 €
20 x 200 mg	R/b	⊖	10,60 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	22,05 €
90 x 200 mg	R/b	⊖	30,01 €
gts sol. (flac. compte-gouttes)			
10 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	6,61 €
50 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	12,47 €
(1 ml = 40 gouttes = 100 mg)			
sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,56 €




TRAMADOL KRKA (KRKA) Ⓢ

tramadol, chlorhydrate			
gél.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,42 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,42 €
compr. lib. prol.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,60 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,31 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	20,91 €
20 x 150 mg	R/b	⊖	9,60 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	19,31 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	26,11 €
20 x 200 mg	R/b	⊖	10,59 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	19,77 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	30,00 €
sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,45 €

TRAMADOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

tramadol, chlorhydrate			
gél.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,42 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,42 €
compr. lib. prol.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,60 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,31 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	20,91 €
20 x 150 mg	R/b	⊖	9,60 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	18,96 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	26,11 €
20 x 200 mg	R/b	⊖	10,59 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	22,05 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	30,00 €
compr. lib. prol. Uno			
60 x 200 mg	R/b	⊖	22,05 €
gts sol. (flac. compte-gouttes)			
1 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		6,59 €
(1 ml = 40 gouttes = 100 mg)			
gts sol. (pompe doseuse)			
1 x 50 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		12,09 €
(1 ml = 8 pressions = 100 mg)			

TRAMIAM (SMB) 

tramadol, chlorhydrate gél. lib. prol.		
30 x 100 mg	R/b 	10,06 €
30 x 150 mg	R/b 	13,89 €
30 x 200 mg	R/b 	15,89 €

8.3.2. ASSOCIATIONS**Positionnement**

– Pour la prise en charge de la douleur, voir 8.1.

– Les préparations à base d'un seul principe actif sont toujours à préférer en termes d'innocuité.

– En cas d'effet insuffisant du paracétamol, de la codéine est parfois associée pendant une courte période à une dose suffisante (chez l'adulte, 30 mg de codéine ou plus par dose); de telles doses de codéine entraînent toutefois des effets indésirables, surtout chez les personnes âgées (voir la rubrique «Précautions particulières»).

– La place de l'association ibuprofène + codéine n'est pas claire et son usage devrait être limité dans le temps.

– L'association de codéine, de caféine ou d'autres psychotropes au paracétamol ou à l'ibuprofène, pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.

– Les associations fixes contenant du tramadol associé au paracétamol n'ont pas beaucoup de sens: le tramadol est difficile à doser et les constituants ont une demi-vie très différente.

– Il existe des associations fixes de tilidine et d'oxycodone avec la naloxone, un antagoniste opioïde.

- L'association de tilidine + naloxone a pour objectif de lutter contre un usage abusif. Lorsque cette association est utilisée aux doses normales, on s'attend à ce que la naloxone n'atteigne pas la circulation générale (en raison de la métabolisation lors du premier passage hépatique). En cas de prise de doses trop élevées ou trop fréquentes, la naloxone pourrait, malgré un premier passage hépatique, quand même atteindre la circulation générale et contrecarrer l'effet de la tilidine. Cela signifie aussi que cette association n'a pas d'intérêt dans les situations où il est nécessaire d'augmenter la dose, comme p.ex. chez les patients en phase terminale.

- L'association d'oxycodone + naloxone a pour objectif de contrecarrer la constipation due à l'oxycodone par un effet local de la naloxone. Il n'est cependant pas clair si cela offre un avantage par rapport à un

traitement laxatif classique. Cette association est parfois aussi utilisée comme traitement de deuxième intention dans le syndrome des jambes sans repos («restless legs syndrome»); les opioïdes ne sont toutefois pas ici un premier choix [voir *Folia de février 2015*].

- Ces associations ne peuvent pas être utilisées en même temps qu'un autre opioïde.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 8.2.1. (pour le paracétamol), 8.3. (pour les opioïdes), 8.4. (pour les antagonistes morphiniques) et 9.1.


– Une attention particulière doit être accordée aux personnes âgées, chez qui le risque de saignements digestifs, insuffisance cardiaque et rénale dus au AINS et le risque de constipation, confusion et sédation dues aux opioïdes sont augmentés.

– Contre-indication pour médicaments contenant de la codéine: insuffisance rénale (RCP).

– Pour certaines associations, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont mentionnées comme contre-indications dans le RCP.

Ibuprofène 400 mg + codéine 30 mg


Posol. – (médicament à déconseiller)

BRUFEN CODEINE (Mylan EPD) 

ibuprofène 400 mg codéine, phosphate 30 mg compr. pellic.		
30	R/	9,88 €

Paracétamol 500 mg + codéine 30 mg

Posol. jusqu'à 3 x p.j. 1 à 2 compr.

ALGOCOD (SMB) 

paracétamol 500 mg codéine, phosphate 30 mg compr. efferv.		
32	R/Chr	6,35 €

DAFALGAN CODEINE (UPSA) 

paracétamol 500 mg codéine, phosphate 30 mg compr. pellic.		
30	R/	7,50 €
compr. efferv. (séc.) 40	R/	11,70 €

PARACETAMOL / CODEINE TEVA (Teva) 

paracétamol 500 mg codéine, phosphate 30 mg compr. pellic. (séc.)		
30	R/	7,50 €
90	R/Chr	18,00 €

Paracétamol 1000 mg + codéine 60 mg

<i>Posol.</i> jusqu'à 4 x p.j. 1 compr.

PARACETAMOL / CODEINE TEVA (Teva) Ⓞ

paracétamol 1.000 mg codéine, phosphate 60 mg compr. pellic. (séc.)	R/	14,99 €
30		

Tramadol + dexkétoprofène

<i>Posol.</i> – (médicament à déconseiller)

SKUDEXA (Menarini)

tramadol, chlorhydrate 75 mg dexkétoprofène (trométamol) 25 mg compr. pellic. (séc.)	R/	9,76 €
15		

Tramadol + paracétamol

<i>Posol.</i> – (médicament à déconseiller)

ALGOTRA (SMB)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic. (séc.)	R/c ⊖	8,09 €
30		
100	R/c ⊖	15,64 €
compr. efferv.		
40	R/c ⊖	9,25 €

PONTALSIC (Grünenthal)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/	14,68 €
40		

TRAMADOL / PARACETAMOL EG (EG)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	7,01 €
20		
60	R/c ⊖	11,58 €
100	R/c ⊖	15,64 €

TRAMADOL / PARACETAMOL KRKA (KRKA)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	11,58 €
60		
90	R/c ⊖	14,53 €

TRAMADOL / PARACETAMOL SANDOZ (Sandoz)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr.	R/	6,97 €
20		
60	R/	11,51 €
100	R/c ⊖	15,60 €

TRAMADOL / PARACETAMOL TEVA (Teva)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	7,01 €
20		
60	R/c ⊖	11,25 €
90	R/c ⊖	14,55 €
120	R/c ⊖	17,82 €

ZALDIAR (Grünenthal)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	7,01 €
20		
60	R/c ⊖	11,25 €
100	R/c ⊖	15,64 €

ZALDIAR (PI-Pharma)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	7,01 €
20		
60	R/c ⊖	11,25 €
100	R/c ⊖	15,64 €
(importation parallèle)		

Autres associations**NEVRINE CODEINE (Sterop)**

paracétamol 500 mg codéine, phosphate 30 mg caféine 50 mg compr.	R/	4,20 €
20		

TARGINACT (Mundipharma)

oxycodone, chlorhydrate 5 mg naloxone, chlorhydrate 2,5 mg compr. lib. prol.	R/	16,21 €
30		
oxycodone, chlorhydrate 10 mg naloxone, chlorhydrate 5 mg compr. lib. prol.	R/	25,65 €
30		
oxycodone, chlorhydrate 20 mg naloxone, chlorhydrate 10 mg compr. lib. prol.	R/	43,06 €
30		
oxycodone, chlorhydrate 40 mg naloxone, chlorhydrate 20 mg compr. lib. prol.	R/	74,73 €
30		
(stupéfiant)		

VALTRAN (Pfizer)

tilidine, chlorhydrate 50 mg naloxone, chlorhydrate 4 mg compr. lib. prol. Retard	R/b ⊖	13,41 €
60		
tilidine, chlorhydrate 100 mg naloxone, chlorhydrate 8 mg compr. lib. prol. Retard	R/b ⊖	21,22 €
60		
tilidine, chlorhydrate 150 mg naloxone, chlorhydrate 12 mg compr. lib. prol. Retard	R/b ⊖	16,53 €
30		
60	R/b ⊖	27,36 €
tilidine, chlorhydrate 50 mg/0,72 ml naloxone, chlorhydrate 4 mg/0,72 ml gts sol.	R/b ⊖	13,78 €
60 ml (0,72 ml = 20 gouttes)		
(stupéfiant)		

Posol. – (médicament à déconseiller)

8.4. Antagonistes opioïdes

La naloxone, le nalméfène et la naltrexone sont des antagonistes des récepteurs aux opioïdes centraux et périphériques.

La méthyl-naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes périphériques, entre autres au niveau des muqueuses gastro-intestinales.

Positionnement

– La méthyl-naltrexone [voir *Folia de novembre 2009*] est utilisée dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes, p.ex. chez les patients en soins palliatifs lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante, et ce sans modifier l'effet analgésique de l'opioïde. L'efficacité de la méthyl-naltrexone est limitée et sa supériorité par rapport aux laxatifs classiques n'est pas prouvée.

– Le nalméfène est utilisé dans l'alcoolisme (voir 10.5.1.).

– La naloxone (voir 20.1.1.7.) peut être utilisée dans le traitement des intoxications aiguës par des opioïdes.

– La naltrexone (voir 10.5.3.) peut être utilisée chez les personnes dépendantes aux opioïdes, après la phase initiale de désintoxication. Elle est aussi parfois utilisée dans le cadre de l'addiction à l'alcool pour le maintien de l'abstinence alcoolique en soutien à la prévention des rechutes (voir 10.5.1.).

Contre-indications

– Méthyl-naltrexone: obstruction ou risque d'obstruction gastro-intestinale.

Effets indésirables

– Méthyl-naltrexone: douleurs abdominales, flatulence, diarrhée, nausées, vertiges; rarement perforation gastrique ou intestinale.

Interactions

– Manifestations de sevrage ou de perte de l'effet analgésique en cas d'association à des opioïdes.

Méthyl-naltrexone

RELISTOR (Bausch & Lomb) G_1^{D}

méthyl-naltrexone, bromure

sol. inj. s.c. [flac.]

1 x 12 mg/0,6 ml	R/	42,82 €
7 x 12 mg/0,6 ml	R/b! O	192,36 €

9. Pathologies ostéo-articulaires

- 9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- 9.2. Arthrite chronique
- 9.3. Goutte
- 9.4. Arthrose
- 9.5. Ostéoporose et maladie de Paget
- 9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Positionnement

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés analgésiques et antipyrétiques (*voir 8.1.*), anti-inflammatoires et certains aussi des propriétés antiagrégantes.
- Bien que l'acide acétylsalicylique (*voir 8.2.2.*) exerce aussi un effet anti-inflammatoire, la dénomination «médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens» est le plus souvent réservée aux médicaments mentionnés ci-dessous.
- Les effets indésirables des AINS sont fréquents (*voir rubrique «Effets indésirables»*).
- Les AINS bloquent la synthèse des prostaglandines en inhibant l'activité d'enzymes cyclo-oxygénases comme la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) qui intervient dans la formation des prostaglandines induites lors de processus inflammatoires et la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) impliquée notamment dans la synthèse des prostaglandines ayant un rôle dans la protection de la muqueuse gastrique. Les AINS classiques (syn. non COX-sélectifs) inhibent les deux isoenzymes de manière assez comparable; les AINS dits COX-2 sélectifs inhibent préférentiellement la COX-2.
- Les AINS COX-2 sélectifs (célécoxib, étoricoxib et parécoxib) exercent un effet anti-inflammatoire comparable à celui des AINS classiques. Ils provoquent moins de dyspepsie et un peu moins de complications gastro-intestinales sévères que la plupart des AINS classiques, mais ils augmentent davantage le risque de problèmes cardio-vasculaires par rapport à la plupart des AINS classiques (*voir rubrique «Effets indésirables»*).
- Bien que les AINS classiques inhibent l'agrégation plaquettaire de manière variable, seul l'acide acétylsalicylique (à faible dose) a un effet favorable prouvé dans la prévention cardio-vasculaire. Les AINS COX-2 sélectifs n'influencent pas l'agrégation plaquettaire.
- Fièvre: en cas de fièvre, l'ibuprofène est utilisé à faible dose chez les adultes et les enfants; le naproxène est utilisé, à faible dose également, seulement chez les adultes. Les AINS sont déconseillés chez l'enfant ou les personnes âgées atteintes de déshydratation, de diarrhée ou d'insuffisance rénale. En cas de varicelle ou de zona, les AINS sont à éviter (*voir rubrique «Effets indésirables»*).
- Le paracétamol a pratiquement la même efficacité et un meilleur profil d'innocuité.
- L'association d'un opioïde à un AINS (*voir 8.3.2.*) peut favoriser une prise chronique et un abus. Cette association est déconseillée.
- L'administration parentérale d'AINS n'a qu'une place limitée (p.ex. dans la prise en charge de la douleur postopératoire ou dans la colique néphrétique). Les effets indésirables gastro-intestinaux graves ne sont pas évités avec cette voie d'administration.
- Les AINS à usage local (*voir 9.1.2.1.*) sont appliqués dans le traitement symptomatique de certaines affections ostéo-articulaires chroniques ou de traumatismes. En cas d'arthrose du genou ou de la main, leur efficacité est souvent comparable à celle des AINS par voie orale [*voir Folia d'août 2008*]. Des effets indésirables locaux mais aussi systémiques peuvent survenir, entre autres en cas d'application sur une grande surface et en cas de diminution de la fonction rénale.
- Il n'existe pas de comparaisons bien documentées entre les différents AINS à usage oral concernant leur effet analgésique ou anti-inflammatoire, ni entre les différents AINS à usage local.

9.1.1. AINS À USAGE SYSTÉMIQUE

Indications (synthèse du RCP)

- Pathologies inflammatoires diverses, surtout du système locomoteur.
- Douleur d'origines diverses (voir 8.1.), dont la dysménorrhée primaire et les coliques néphrétiques.
- Fièvre: pour l'ibuprofène à faible dose chez l'adulte et chez l'enfant; pour le naproxène à faible dose chez l'adulte (voir 8.1.).

Contre-indications

- Troisième trimestre de la grossesse.
- Ulcère gastro-duodéal actif.
- Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation associés à un traitement antérieur par AINS.
- Colite ulcéreuse active ou maladie de Crohn.
- Hémorragies actives ou troubles de la coagulation, dyscrasies sanguines.
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS.
- Déshydratation sévère.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère.
- Dans le RCP de la plupart des AINS utilisés par voie systémique, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique figurent parmi les contre-indications. Sur le site Web «*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*», les AINS sont considérés comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.
- AINS COX-2 sélectifs, acéclofénac, diclofénac et ibuprofène à dose élevée et prolongée (≥ 2400 mg/jour): également coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique.
- Étoricoxib: aussi hypertension non contrôlée.
- Indométacine en suppositoire: proctite, hémorragie rectale.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (GI) et lésions au niveau de la muqueuse GI: ulcération, hémorragie, perforation.
 - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables GI sévères, parfois sans symptômes préalables.
 - Des lésions GI peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration des AINS, même par voie parentérale et rectale.
 - La question de savoir dans quelle mesure le risque GI varie d'un AINS à l'autre reste l'objet de discussions. Le piroxicam et le kétorolac présenteraient un risque plus élevé d'effets

indésirables GI et de complications d'ulcères telles que hémorragie et perforation. Avec l'ibuprofène et les AINS COX-2 sélectifs, le risque d'ulcère et de complications de l'ulcère serait plus faible qu'avec les autres AINS.

- Risque accru d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux [voir *Folia de septembre 2014*, *Folia de juin 2015* et *Folia de novembre 2015*].
 - Le risque est probablement le plus important pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac et le diclofénac, et probablement le plus faible pour le naproxène. Pour l'ibuprofène, les données ne sont pas univoques: il y a seulement une suspicion de risque accru en cas d'utilisation prolongée de doses élevées. Pour les autres AINS, très peu de données sont disponibles, mais il est admis que ce risque cardio-vasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS.
 - Le risque augmente vraisemblablement avec la dose et la durée du traitement.
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque: tous les AINS augmentent le risque d'insuffisance cardiaque aiguë.
- Élévation de la pression artérielle.
- Insuffisance rénale aiguë et chronique.
 - Insuffisance rénale aiguë, surtout en cas de déplétion volémique consécutive à la prise de diurétiques ou à une restriction sodée, en cas de préexistence d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance rénale chronique, d'une cirrhose hépatique avec ascite, d'un syndrome néphrotique ou d'une artériopathie périphérique, ou en cas de prise concomitante d'IECA, ou de sartans. Même chez les adultes en bonne santé, il faut être prudent [voir *Folia d'août 2020*].
 - Chez l'enfant, une insuffisance rénale aiguë a été observée en cas de déshydratation (en cas de fièvre ou de diarrhée) ou avec des doses élevées [voir *Folia de juillet 2005*].
 - Rare: néphrite interstitielle, syndrome néphrotique.
- Hémorragies, troubles hématologiques.
 - Hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angioœdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique et entre les AINS.
 - Hyperkaliémie, surtout chez les patients en insuffisance rénale et les patients traités par des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des IECA ou des sartans ou des héparines (en ce qui

concerne l'hyperkaliémie, voir *Intro. 6.2.7.*)

– Suspicion d'une diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage chronique.

– Céphalées, vertiges et confusion, surtout avec les dérivés arylacétiques et indoliques.

– Hépatotoxicité: élévation réversible des transaminases fréquemment rapportée; rarement insuffisance hépatique aiguë potentiellement fatale. Le diclofénac est le plus souvent associé à des effets indésirables hépatiques.

– Aggravation et apparition de diverses affections cutanées, allant jusqu'au syndrome de Lyell et au syndrome de Stevens-Johnson, avec tous les AINS (particulièrement avec le ténoxicam et le piroxicam, voir *Folia de novembre 2007*).

– Peuvent masquer les symptômes d'une infection (fièvre, douleur), ce qui peut retarder l'initiation d'un traitement approprié et aggraver le pronostic de l'infection (ce risque a surtout été observé dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté et de complications bactériennes de la varicelle) [voir *Folia de juillet 2020*].

Grossesse et allaitement

– **Les AINS sont à déconseiller pendant la grossesse.**

– **Premier trimestre: risque limité d'avortement spontané et suspicion d'un effet tératogène.** En cas d'utilisation de courte durée et aux posologies normales, le risque semble très faible.

– **Troisième trimestre: les AINS sont contre-indiqués; en cas de prises répétées, prolongation de la grossesse et de l'accouchement, hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, fermeture prématurée du canal artériel, et hypertension pulmonaire. Même en cas d'utilisation de courte durée, une insuffisance rénale et une insuffisance cardiaque peuvent survenir chez le fœtus et chez le nouveau-né** (voir *Folia de février 2019*).

– Allaitement: le recul d'utilisation de l'ibuprofène et (dans une moindre mesure) du diclofénac est important, sans que des effets indésirables aient été rapportés chez l'enfant. Le naproxène et le piroxicam passent dans le lait maternel et peuvent s'accumuler chez l'enfant en cas d'usage prolongé. Les autres AINS ne sont pas ou sont moins documentés.

Interactions

– Risque accru de lésions GI dues aux AINS en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses) et en cas de consommation chronique ou excessive d'alcool.

– En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, même à faible dose, le bénéfice GI des AINS COX-2 sélectifs disparaît complètement.

– Risque accru d'hémorragie due aux AINS en cas d'utilisation simultanée d'antithrombotiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses), d'ISRS et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Lors de l'utilisation concomitante d'un antagoniste de la vitamine K, le piroxicam augmente plus le risque d'hémorragie que les autres AINS.

– Diminution probable de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique par certains AINS (surtout étudié pour l'ibuprofène). L'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'AINS quelques heures après la préparation d'acide acétylsalicylique.

– Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine.

– Augmentation du risque d'effets indésirables avec le méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à doses élevées comme antitumoral. Chez les patients avec une fonction rénale normale, traités par de faibles doses de méthotrexate (p.ex. dans la polyarthrite rhumatoïde), le risque d'augmentation de la toxicité au méthotrexate semble très faible.

– Risque accru d'acidose lactique provoqué par la metformine.

– Diminution de l'effet des diurétiques et de la plupart des antihypertenseurs.

– Élévation plus prononcée de la kaliémie en cas d'association à des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et aux héparines.

– Détérioration de la fonction rénale (avec risque encore accru d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à des diurétiques, des IECA ou des sartans, surtout en cas de sténose des artères rénales ou de déplétion volémique, et certainement en cas de traitement concomitant avec un AINS et un diurétique, simultanément avec un IECA ou un sartan.

– Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone.

– Augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion rénale.

– Le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le méloxicam, le naproxène et le

piroxicam sont des substrats du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le célécoxib est un substrat du CYP2C9 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– L'ibuprofène est un substrat du CYP2C8 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– En raison de leurs effets indésirables, les AINS ne peuvent être utilisés que lorsque le rapport bénéfice/risque semble positif: dans de nombreux cas, un médicament moins toxique est suffisant (p.ex. le paracétamol dans l'arthrose ou en cas de fièvre).

– **Chez les personnes âgées, les effets indésirables des AINS sont plus fréquents et ont souvent des conséquences plus graves.** L'indication doit être établie très rigoureusement; la posologie et la durée du traitement doivent être limitées autant que possible. Chez les personnes âgées, il est préférable d'opter pour un AINS à usage local ou un AINS à courte demi-vie (p.ex. l'ibuprofène). Les oxicams ont une longue demi-vie.

– L'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou de misoprostol permet de diminuer la toxicité GI des AINS, avec un effet protecteur sur les complications d'ulcères telles que perforation ou hémorragie. Une telle association est recommandée chez les patients à risque: personnes > 65 ans, personnes avec une comorbidité importante, des antécédents d'ulcère peptique (certainement en cas de complications par hémorragie ou perforation), et en cas de traitement concomitant par des corticostéroïdes, l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant ou un anticoagulant.

– Pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac, le diclofénac et l'ibuprofène à doses élevées, il convient, vu les effets indésirables cardio-vasculaires, d'être particulièrement prudent chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires (voir la rubrique «Contre-indications»), d'hypertension et avec un risque cardio-vasculaire élevé.

– Pour lutter contre la fièvre chez les enfants atteints de déshydratation (p.ex. en cas de diarrhée), il est préférable de ne pas donner d'anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène étant donné le risque d'insuffisance rénale aiguë [voir *Folia de juillet 2005 et Folia de mai 2018*]. D'autre part, lorsqu'on utilise l'ibuprofène chez un enfant souffrant de fièvre ou de douleur, il faut toujours accorder

une attention particulière à une bonne hydratation.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

9.1.1.1. Dérivés arylacétiques

Acéclofénac

Posol. 200 mg p.j en 2 prises

ACECLOFENAC EG (EG)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	7,77 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	12,38 €

ACECLOFENAC TEVA (Teva)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	7,56 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	11,32 €

AIR-TAL (Almirall)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	7,77 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	12,38 €

BIOFENAC (Almirall)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	7,77 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	12,38 €

Diclofénac

Posol. per os: 75 à 150 mg p.j. en 2 à 3 prises (en 1 à 2 prises pour lib. prolongée/modifiée)

CATAFLAM (Novartis Pharma) Ω_1

diclofénac, potassium compr. enr. 30 x 50 mg	R/b ○	8,01 €
--	-------	--------

CATAFLAM (PI-Pharma) Ω_1

diclofénac, potassium compr. enr. 30 x 50 mg (importation parallèle)	R/b ○	8,01 €
---	-------	--------

DICLOFENAC APOTEX (Apotex) Ω_1

diclofénac, sodium compr. lib. prol. 60 x 75 mg	R/b ⊖	10,72 €
---	-------	---------

DICLOFENAC EG (EG) Ω_1

diclofénac, sodium compr. gastro-résist. 30 x 25 mg	R/b ⊖	6,23 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	6,96 €
50 x 50 mg	R/b ⊖	8,38 €
compr. lib. prol. 60 x 75 mg	R/b ⊖	10,75 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	9,16 €
supp. 12 x 100 mg	R/b ⊖	6,47 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 6 x 75 mg/3 ml	R/b ⊖	6,66 €

DICLOFENAC SANDOZ (Sandoz) G_{P}

diclofénac, sodium			
compr. gastro-résist.			
30 x 50 mg	R/b E		6,95 €
50 x 50 mg	R/b E		8,35 €
compr. lib. prol. Retard			
60 x 75 mg	R/b E		10,73 €
30 x 100 mg	R/b E		9,01 €

MOTIFENE (Will-Pharma) G_{P}

diclofénac, sodium			
gél. lib. modif.			
28 x 75 mg	R/b E		9,61 €
56 x 75 mg	R/b E		10,42 €

VOLTAREN (Novartis Pharma) G_{P}

diclofénac, sodium			
compr. gastro-résist.			
30 x 25 mg	R/b O		6,64 €
50 x 50 mg	R/b O		9,68 €
compr. lib. prol. Retard			
60 x 75 mg	R/b E		10,84 €
30 x 100 mg	R/b O		9,56 €
supp.			
12 x 100 mg	R/b O		6,95 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
6 x 75 mg/3 ml	R/b O		7,01 €

VOLTAREN (PI-Pharma) G_{P}

diclofénac, sodium			
compr. gastro-résist.			
50 x 50 mg	R/b O		9,68 €
(importation parallèle)			

Kétorolac

TARADYL (CSP Benelux) G_{P}

kétorolac, trométamol			
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 10 mg/1 ml	R/b O		8,11 €

9.1.1.2. Dérivés arylpropioniques

Dexkétoprofène

Posol. 50 à 75 mg p.j. en plusieurs prises

KETESSE (Menarini) G_{P}

dexkétoprofène (trométamol)			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 12,5 mg	R/		6,15 €

Ibuprofène

Posol.

- adulte:
 - douleur et fièvre: jusqu'à 3 x p.j. 200 à 400 mg (max. 2,4 g p.j.)
 - inflammation: 800 mg à 1,8 g p.j. en 2 à 3 prises (lib. prolongée 1,6 g en 1 prise) (max. 2,4 g p.j.)
- enfant:
 - fièvre: jusqu'à 5 mg/kg 3 x p.j. (max. 1,2 g p.j.)
 - douleur: jusqu'à 5 à 10 mg/kg 3 x p.j. (max. 1,2 g p.j.)
 - inflammation: 10 mg/kg 3 x p.j. (max. 2,4 g p.j.)

BRUFEN (Mylan EPD) G_{P}

ibuprofène			
compr. pellic.			
20 x 400 mg			5,99 €
30 x 400 mg			8,98 €
100 x 400 mg	b E		8,88 €
compr. pellic. Forte			
30 x 600 mg	R/b E		6,81 €
60 x 600 mg	R/b E		7,99 €
compr. lib. prol. Retard			
28 x 800 mg	R/b E		7,62 €
60 x 800 mg	R/b E		10,34 €
gran. efferv. (sachet)			
20 x 600 mg	R/		6,95 €

IBUCAPS (Apotex) G_{P}

ibuprofène			
caps. molle			
20 x 400 mg			7,81 €
30 x 400 mg			10,32 €

IBUMED (Pharmacobel) G_{P}

ibuprofène			
compr.			
24 x 200 mg			3,35 €

IBUPROFEN B. BRAUN (B. Braun) G_{P}

ibuprofène			
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 400 mg/100 ml	U.H.		[27 €]
10 x 600 mg/100 ml	U.H.		[37 €]

IBUPROFEN EG (EG) G_{P}

ibuprofène			
compr. enr.			
30 x 200 mg			5,50 €
30 x 400 mg	b E		6,16 €
100 x 400 mg	b E		8,19 €
compr. enr. (séc.)			
30 x 600 mg	R/b E		6,79 €
50 x 600 mg	R/b E		7,55 €
compr. lib. prol.			
30 x 800 mg	R/b E		7,77 €
60 x 800 mg	R/b E		10,34 €
sirop susp.			
100 ml 200 mg/5 ml (4 %)			7,79 €

IBUPROFEN SANDOZ (Sandoz) G_{P}

ibuprofène			
compr. pellic.			
30 x 200 mg			4,95 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 400 mg	b E		6,16 €
100 x 400 mg	b E		8,35 €
30 x 600 mg	R/b E		6,78 €
50 x 600 mg	R/b E		7,46 €

IBUPROFEN TEVA (Teva) Ω ₁

ibuprofène		
compr. enr.		
30 x 400 mg	b Θ	6,16 €
30 x 600 mg	R/b Θ	6,77 €
60 x 600 mg	R/b Θ	7,90 €
sirop susp. [2 %]		
200 ml 100 mg/5 ml		7,18 €

NUROFEN (Reckitt Benckiser) Ω ₁

ibuprofène		
compr. enr. Enfants		
24 x 200 mg		5,14 €
compr. enr.		
30 x 200 mg		6,64 €
48 x 200 mg		8,67 €
compr. enr.		
30 x 400 mg		8,99 €
compr. pellic. Fasttabs		
24 x 400 mg		8,13 €
caps. molle à mâcher Enfants		
24 x 100 mg		11,99 €
caps. molle Fastcaps		
20 x 400 mg		8,99 €
30 x 400 mg		11,89 €
sirop susp. (sans sucre) Enfants [2 %]		
200 ml 100 mg/5 ml		9,55 €
sirop susp. (sans sucre) Rouge Enfants [2 %]		
200 ml 100 mg/5 ml		9,55 €
sirop susp. (sans sucre) Enfants [4 %]		
150 ml 200 mg/5 ml		13,46 €
sirop susp. (sans sucre) Rouge Enfants [4 %]		
150 ml 200 mg/5 ml		13,46 €
supp. Enfants		
10 x 60 mg		5,14 €
10 x 125 mg		6,75 €

PERDOFEMINA(Johnson & Johnson Consumer) Ω ₁

ibuprofène (lysine)		
compr. pellic.		
30 x 400 mg		9,45 €

PERDOPHEN(Johnson & Johnson Consumer) Ω ₁

ibuprofène		
sirop susp. [2 %]		
100 ml 100 mg/5 ml		4,70 €

SPIDIFEN (Zambon) Ω ₁

ibuprofène (arginine)		
compr. pellic. (séc.)		
24 x 400 mg		7,50 €
30 x 400 mg		9,39 €
sol. (gran., sachet)		
24 x 200 mg		4,24 €
30 x 400 mg	R/b Θ	6,16 €

Kétoprofène**Posol. per os: 200 mg p.j. en 1 prise****ROFENID (Sanofi Belgium) Ω ₁**

kétoprofène		
gél. lib. prol. L.A.		
28 x 200 mg	R/b Θ	12,13 €
sol. inj. i.m. [amp.]		
6 x 100 mg/2 ml	R/b Θ	9,88 €

Naproxène**Posol. 500 mg à 1 g p.j. en 1 à plusieurs prises****ALEVE (Bayer) Ω ₁**

naproxène, sodium		
compr. pellic.		
24 x 220 mg		6,54 €

APRANAX (CSP Benelux) Ω ₁

naproxène, sodium		
compr. pellic.		
30 x 275 mg	R/b Θ	7,55 €
compr. pellic. (séc.)		
30 x 550 mg	R/b Θ	9,28 €

NAPROSYNE (CSP Benelux) Ω ₁

naproxène		
compr. gastro-résist. Enteric Coated		
30 x 500 mg	R/b Θ	9,89 €

NAPROXENE EG (EG) Ω ₁

naproxène		
compr. (séc.)		
50 x 250 mg	R/b Θ	8,32 €
30 x 500 mg	R/b Θ	9,05 €

naproxène, sodium		
compr. pellic. (séc.) Forte		
30 x 550 mg	R/b Θ	8,68 €
60 x 550 mg	R/b Θ	11,50 €

NAPROXEN KRKA (KRKA) Ω ₁

naproxène, sodium		
compr. pellic. (séc.)		
30 x 550 mg	R/b Θ	8,54 €
60 x 550 mg	R/b Θ	11,27 €

NAPROXEN SANDOZ (Sandoz) Ω ₁

naproxène		
compr. (séc.)		
50 x 250 mg	R/b Θ	8,33 €
30 x 500 mg	R/b Θ	8,85 €

9.1.1.3. Dérivés indoliques**Indométacine****DOLCIDIUM (SMB)**

indométacine		
supp. GE		
12 x 50 mg	R/b Θ	7,12 €
supp.		
12 x 100 mg	R/b Θ	8,48 €

9.1.1.4. Oxicams**Méloxicam****Posol. per os: 7,5 à 15 mg p.j. en 1 prise****MELOXICAM EG (EG) Ω ₁**

méloxicam		
compr. (séc.)		
30 x 15 mg	R/b Θ	9,53 €

MELOXICAM MYLAN (Mylan) Ω ₁

méloxicam		
compr. (séc.)		
30 x 15 mg	R/b Θ	9,73 €

MELOXICAM SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{G}}$

méloxicam compr. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	7,81 €
30 x 15 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	9,52 €

MELOXICAM TEVA (Teva) $\text{\textcircled{G}}$

méloxicam compr. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	7,39 €
60 x 7,5 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	9,46 €
30 x 15 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	9,43 €

MOBIC (Boehringer Ingelheim) $\text{\textcircled{G}}$

méloxicam compr. (séc.) 30 x 15 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	9,74 €
--	------------------------------	--------

Piroxicam

Posol. per os: 10 à 20 mg p.j. en 1 prise

BREXINE (Chiesi) $\text{\textcircled{G}}$

piroxicam (bétadex) compr. (séc.) 30 x 20 mg	R/	12,11 €
compr. efferv. (séc.) Dryfiz 30 x 20 mg	R/	12,11 €

FELDENE (Pfizer) $\text{\textcircled{G}}$

piroxicam compr. orodisp. Lyotabs 30 x 20 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	6,44 €
supp. 12 x 20 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	8,02 €

PIROXICAM EG (EG) $\text{\textcircled{G}}$

piroxicam gél. 30 x 20 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	6,30 €
compr. disp. (séc.) 30 x 20 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	6,30 €
sol. inj. i.m. [amp.] 6 x 20 mg/1 ml	R/b $\text{\textcircled{E}}$	7,18 €

PIROXICAM SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{G}}$

piroxicam compr. (séc.) 30 x 20 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	6,32 €
60 x 20 mg	R/b $\text{\textcircled{E}}$	13,04 €

Ténoxicam

Posol. 10 à 20 mg p.j. en 1 prise

TILCOTIL (Meda Pharma)

ténoxicam compr. enr. (séc.) 30 x 20 mg	R/b $\text{\textcircled{O}}$	10,91 €
60 x 20 mg	R/b $\text{\textcircled{O}}$	14,66 €

9.1.1.5. AINS COX-2 sélectifs**Célécoxib**

Posol. 200 à 400 mg p.j. en 1 à 2 prises

CELEBREX (Upjohn) $\text{\textcircled{G}}$

célécoxib gél. 60 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	16,01 €
10 x 200 mg	R/	12,12 €
30 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	11,80 €
60 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	22,73 €
100 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{O}}$	25,96 €

CELECOXIB AB (Aurobindo) $\text{\textcircled{G}}$

célécoxib gél. 30 x 100 mg	R/	7,93 €
60 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	15,47 €
100 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	22,61 €
10 x 200 mg	R/	8,00 €
30 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	11,07 €
60 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	22,51 €
100 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	23,16 €

CELECOXIB EG (EG) $\text{\textcircled{G}}$

célécoxib gél. 60 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	16,00 €
100 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	23,39 €
30 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{O}}$	11,94 €
60 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	22,72 €
100 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{O}}$	25,95 €

CELECOXIB KRKA (KRKA) $\text{\textcircled{G}}$

célécoxib gél. 60 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	16,01 €
100 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	23,39 €
30 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	11,55 €
60 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	22,73 €

CELECOXIB SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{G}}$

célécoxib gél. 30 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	10,26 €
60 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	16,01 €
90 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	21,65 €
10 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	8,40 €
30 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	11,72 €
60 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	22,67 €
90 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	25,02 €

CELECOXIB TEVA (Teva) $\text{\textcircled{G}}$

célécoxib gél. 30 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	10,34 €
90 x 100 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	21,71 €
10 x 200 mg	R/	16,46 €
30 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	11,80 €
90 x 200 mg	R/b [†] $\text{\textcircled{E}}$	23,80 €

Étoricoxib

Posol. 30 à 90 mg p.j. en 1 prise

ARCOXIA (MSD) GII

étoricoxib			
compr. pellic.			
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,55 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	28,76 €
7 x 60 mg	R/		13,28 €
28 x 60 mg	R/		42,04 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	39,91 €
28 x 90 mg	R/b!	⊖	21,35 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	41,83 €
7 x 120 mg	R/		13,28 €
28 x 120 mg	R/		42,54 €

ETORICOXIB KRKA (KRKA) GII

étoricoxib			
compr. pellic.			
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,55 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	28,76 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	39,91 €
28 x 90 mg	R/b!	⊖	21,35 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	41,83 €

ETORICOXIB SANDOZ (Sandoz) GII

étoricoxib			
compr. pellic.			
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,55 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	28,76 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	39,91 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	41,83 €

Parécoxib**DYNASTAT (Pfizer) GII**

parécoxib (sodium)			
sol. inj. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
10 x 40 mg	U.H.		[75 €]

9.1.1.6. Nabumétone

Posol. 1 g p.j. en 1 prise

GAMBARAN (Mylan EPD) GII

nabumétone			
compr. pellic.			
60 x 500 mg	R/b	○	11,35 €

9.1.1.7. Associations d'un AINS et d'un protecteur de la muqueuse gastrique**Positionnement**

– Voir 9.1.

– Des associations fixes d'un AINS et de misoprostol (un analogue des prostaglandines, voir 3.1.1.2. et 6.4.1.), ou d'ésoméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons, voir 3.1.1.1.), sont utilisées chez les patients avec un risque élevé de développer des complications gastro-intestinales dues aux AINS. L'avantage de telles associations fixes n'est pas établi.

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

– Ceux des AINS (voir 9.1.) et du misoprostol (surtout de la diarrhée, voir 3.1.1.2.) ou des IPP (voir 3.1.1.1.).

Grossesse et allaitement

– L'association avec le misoprostol est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse étant donné les risques liés aux AINS et au misoprostol (voir 3.1.1.2.).

– Les AINS sont à déconseiller pendant la grossesse (voir 9.1.).

– Allaitement: diarrhée chez le bébé lorsque la mère prend du misoprostol (voir aussi 9.1.).

Diclofénac + misoprostol

Posol. 2 compr. p.j. en 2 prises

ARTHROTEC (Continental Pharma) GII

diclofénac, sodium 75 mg			
misoprostol 200 µg			
compr. lib. modif.			
60	R/b!	⊖	24,85 €

Naproxène + ésoméprazole

Posol. 2 compr. p.j. en 2 prises (au moins 30 minutes avant le repas)

VIMOVO (AstraZeneca) GII

naproxène 500 mg			
ésoméprazole (magnésium) 20 mg			
compr. lib. modif.			
20	R/		12,38 €
60	R/b!	○	29,11 €

9.1.2. ANTI-INFLAMMATOIRES À USAGE LOCAL**9.1.2.1. AINS à usage local****Positionnement**

– Voir 9.1.

– Il n'est pas clair s'il existe des différences cliniquement significatives d'efficacité entre les différents AINS à usage local.

Contre-indications

– Hypersensibilité (locale ou systémique) au produit lui-même, à d'autres AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

– Kétoprofène en usage local: exposition au soleil (même par temps couvert) et aux rayons UV pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

– Irritation cutanée.

– Réactions allergiques.

– Étofénamate, piroxicam et surtout kétoprofène [voir *Folia de juillet 2011*]: allergie de contact fréquente et parfois photosensibilité persistante. Des réactions photo-allergiques en dehors du site d'application sont également possibles.

– Lors de l'application locale, les effets indésirables systémiques des AINS sont rares. Cependant, la prudence s'impose chez les insuffisants rénaux (voir 9.1.) ainsi que lors de traitement prolongé sur de grandes surfaces.

Précautions particulières

– Certains dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (mentionné au niveau des spécialités): en cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir *Folia de septembre 2012*].

DICLOFENAC PATCH EG (EG)

diclofénac, sodium emplâtre médic. transderm. local 5 x 140 mg (14 x 10 cm)	12,98 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm)	22,48 €

DICLOTOPIC (Apotex)

diclofénac, sodium (sous forme de diclofénac épolamine) gel transderm. local 60 g 10 mg/1 g	13,35 €
100 g 10 mg/1 g	16,48 €

DOLCISPRAY (SMB)

indométacine sol. spray transderm. local 25 ml 40 mg/1 ml	9,95 €
50 ml 40 mg/1 ml	17,50 €

EXTRAPAN (Qualiphar)

ibuprofène gel transderm. local 50 g 50 mg/1 g	10,35 €
--	---------

FASTUM (Menarini) ▽

kétoprofène gel transderm. local 60 g 25 mg/1 g	R/	10,25 €
gel transderm. local (pompe doseuse) 120 g 25 mg/1 g	R/	17,31 €

FASTUM (Impexeca) ▽

kétoprofène gel transderm. local 60 g 25 mg/1 g	R/	10,25 €
gel transderm. local (pompe doseuse) 120 g 25 mg/1 g	R/	17,31 €
(importation parallèle)		

FLECTOR TISSUGEL (Therabel)

diclofénac, sodium (sous forme de diclofénac épolamine) emplâtre médic. transderm. local 5 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	14,83 €
10 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	25,75 €
(contient: aluminium)	

FLEXIUM (Melisana)

étofénamate crème transderm. local 40 g 100 mg/1 g	8,77 €
100 g 100 mg/1 g	16,34 €
gel transderm. local 40 g 100 mg/1 g	9,37 €
100 g 100 mg/1 g	17,98 €
sol. spray transderm. local 50 ml 100 mg/1 g	12,15 €

IBUPROFEN KELA (Kela)

ibuprofène gel transderm. local 50 g 50 mg/1 g	7,00 €
--	--------

IBUPROFEN TEVA (Teva)

ibuprofène gel transderm. local 50 g 50 mg/1 g	7,07 €
120 g 50 mg/1 g	13,49 €

KINESPIR PATCH (Teva)

diclofénac, sodium emplâtre médic. transderm. local 5 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	10,98 €
10 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	19,83 €
(contient: aluminium)	

NIFLUGEL (Bristol-Myers Squibb)

acide niflumique gel transderm. local 60 g 25 mg/1 g	10,06 €
--	---------

NUROFEN PATCH (Reckitt Benckiser)

ibuprofène emplâtre médic. transderm. local 4 x 200 mg (14 x 10 cm)	14,35 €
8 x 200 mg (14 x 10 cm)	22,96 €

PIROMED (Amophar)

piroxicam gel transderm. local 50 g 5 mg/1 g	7,97 €
--	--------

SPORTFLEX (Neocare)

indométacine sol. spray transderm. local 100 ml 10 mg/1 g	18,01 €
---	---------

VOLTAREN EMULGEL (GSK)

diclofénac, sodium (sous forme de diclofénac diéthylamine) gel transderm. local 60 g 10 mg/1 g	13,99 €
120 g 10 mg/1 g	21,99 €
(avec bouchon applicateur) 120 g 10 mg/1 g	19,99 €
gel transderm. local Forte 100 g 20 mg/1 g	23,99 €
150 g 20 mg/1 g	31,29 €

VOLTAREN EMULGEL (PI-Pharma)

diclofénac, sodium (sous forme de diclofénac diéthylamine) gel transderm. local 50 g 10 mg/1 g	10,54 €
100 g 10 mg/1 g	15,99 €
(importation parallèle)	

VOLTAREN PATCH (GSK)

diclofénac, sodium emplâtre médic. transderm. local 5 x 140 mg (14 x 10 cm)	14,95 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm)	25,72 €

9.1.2.2. Autres préparations anti-inflammatoires à usage local

Positionnement

- Voir 9.1.
- L'efficacité de ces associations n'est pas prouvée, et elles provoquent plus d'effets indésirables que les préparations monocomposées à base d'AINS.

Effets indésirables

- Effets indésirables des différents constituants.
- Réactions allergiques: surtout avec les anesthésiques locaux, la méthénésine et l'huile de térébenthine.

ALGIPAN (Qualiphar)

salicylate, glycol 50 mg/1 g	
méphénésine 100 mg/1 g	
nicotinate, méthyle 15 mg/1 g	
pommade Baume	
80 g	9,28 €
140 g	13,77 €

FLEXAGILE (P&G)

Symphytum officinale (extrait liquide éthanolique)	
crème	
50 g 350 mg/1 g	11,00 €
100 g 350 mg/1 g	18,99 €
150 g 350 mg/1 g	26,99 €

MOBILISIN (EG)

acide flufenamique 30 mg/1 g	
salicylate, glycol 26,4 mg/1 g	
mucopolysaccharide, polysulfate 2 mg/1 g	
crème	
50 g	8,95 €
100 g	14,31 €

REFLEXSPRAY (Reckitt Benckiser)

camphre 40 mg/1 ml	
menthol 40 mg/1 ml	
salicylate, méthyle 27 mg/1 ml	
térébenthine (huile essentielle) 67 mg/1 ml	
sol. spray cut.	
130 ml	12,49 €

THERMO CREAM (Sterop)

Capsicum (oléorésine) 7,2 mg/1 g	
menthol 57,5 mg/1 g	
salicylate, méthyle 57,5 mg/1 g	
crème	
40 g	7,50 €

9.2. Arthrite chronique

Positionnement

– Il s'agit des médicaments de la polyarthrite rhumatoïde, des spondyloarthropathies (spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique, arthrite associée aux maladies inflammatoires de l'intestin), de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite associée au lupus érythémateux disséminé ou d'autres rhumatismes inflammatoires systémiques.

– Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur différents types de traitements qui doivent souvent être administrés à vie, simultanément ou successivement:

- le traitement symptomatique par des analgésiques et des AINS
- les corticostéroïdes
- le traitement de fond conventionnel par des inducteurs de rémission (*conventional disease modifying antirheumatic drugs* ou csDMARD)
- le traitement par des agents biologiques (*biological DMARD* ou bDMARD)
- les inhibiteurs de protéines kinases par voie orale, p.ex. anti-JAK (*targeted synthetic DMARD* ou tsDMARD).

– Dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé, il faut commencer aussi rapidement que possible un traitement de fond (DMARD), éventuellement en association avec des corticostéroïdes. L'objectif est une rémission durable ou un faible niveau d'activité de la maladie. Une surveillance fréquente est nécessaire [voir *Folia d'octobre 2020*].

– Les inducteurs de rémission (DMARD) conventionnels utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde sont:

- le méthotrexate à faibles doses (voir 9.2.1.)
- le léflunomide (voir 9.2.3.)
- la sulfasalazine (voir 3.7.2.)
- l'hydroxychloroquine (voir 9.2.2.)

– Le méthotrexate en monothérapie à faibles doses (7,5 à 25 mg une fois par semaine par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire) reste le premier choix dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Son effet thérapeutique ne s'observe pas avant 6 à 8 semaines de traitement, et peut encore augmenter dans les 6 à 12 mois qui suivent. En cas d'intolérance gastro-intestinale avec la forme orale, l'administration parentérale est une option. Il faut toujours compléter le traitement avec de l'acide folique (1 mg par jour ou 5 à 10 mg une fois par semaine, le lendemain de la prise de méthotrexate).

– Si l'effet du méthotrexate est insuffisant, on ajoute généralement un deuxième DMARD conventionnel, ou parfois un bDMARD ou un tsDMARD (voir *Folia d'octobre 2020*).

– Des corticostéroïdes (voir 5.4.) peuvent être associés aux csDMARD sur une courte période, au moment d'initier le traitement ou lors d'une rotation pour un autre traitement de fond conventionnel, pour parvenir à un contrôle rapide de l'inflammation (thérapie de transition), ils ont également un léger effet «modificateur de la maladie». *En raison de leurs effets indésirables, leur administration chronique doit être évitée*: la corticothérapie doit être diminuée et arrêtée dans les trois mois suivant son instauration.

– Si l'objectif du traitement au méthotrexate n'est pas atteint après 6 mois, on opte généralement, si le pronostic est bon, pour une combinaison de traitements de fond conventionnels ou bien une rotation pour un autre traitement de fond conventionnel. Rien ne prouve que le fait d'instaurer d'emblée deux traitements de fond conventionnels ou d'initier le traitement avec un bDMARD ou un tsDMARD ait une valeur ajoutée.

– Dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique, le léflunomide (voir 9.2.3.) n'est généralement utilisé qu'en cas d'échec ou de contre-indication au méthotrexate, le recul d'utilisation étant moins long avec le léflunomide. Un suivi clinique et biologique s'impose [voir *Folia d'octobre 2020*].

– La sulfasalazine est parfois utilisée en combinaison ou en alternative au méthotrexate.

– L'hydroxychloroquine, un antipaludéen (voir 9.2.2.), est essentiellement utilisé dans le lupus érythémateux disséminé, et parfois dans d'autres maladies systémiques et dans la polyarthrite rhumatoïde (généralement en association). Dans la polyarthrite rhumatoïde, le léflunomide ou la sulfasalazine sont toujours à privilégier par rapport à l'hydroxychloroquine.

– La ciclosporine (*voir 12.3.1.4.*) et l'azathioprine (*voir 12.3.1.2.*) sont essentielles dans la prise en charge de diverses maladies systémiques, mais sont rarement utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en raison de la marge thérapeutique-toxique étroite de la ciclosporine et du manque d'efficacité de l'azathioprine dans la polyarthrite rhumatoïde.

– Le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens (*voir 9.1.*) et les analgésiques (*voir 8.1., 8.2. et 8.3.*).

– Dans la spondylarthrite ankylosante, les AINS, en combinaison avec un programme d'exercices physiques, sont souvent suffisants.

– Lorsque les DMARD conventionnels n'apportent pas une amélioration suffisante en cas d'arthrite chronique, d'autres DMARD sont utilisés:

- l'aprémilast (*voir 12.3.2.6.2.*)
- ou des *biological* DMARD:
 - les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
 - l'abatacept (*voir 12.3.2.6.1.*)
 - l'ixékizumab (*voir 12.3.2.2.7.*)
 - le rituximab (*voir 13.2.1.*)
 - le tocilizumab (*voir 12.3.2.2.*)
 - le sarilumab (*voir 12.3.2.2.*)
 - l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.16.*)
 - le sécukinumab (*voir 12.3.2.2.12.*)
 - le bélimumab (*voir 12.3.2.6.3.*).

– Des *targeted* DMARD peuvent également être utilisés lorsque les DMARD conventionnels n'apportent pas une amélioration suffisante:

- le tofacitinib (*voir 12.3.2.5.*)
- le baricitinib (*voir 12.3.2.5.*)
- l'upadacitinib (*voir 12.3.2.5.*)

– Ce chapitre ne reprend que le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, un antipaludéen, et le léflunomide.

9.2.1. MÉTHOTREXATE (À FAIBLES DOSES)

Positionnement

– *Voir 9.2.*

– Le méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, est utilisé à faibles doses dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique. Il est également utilisé dans les cas graves d'affections inflammatoires de l'intestin (*voir 3.7.*) et dans le psoriasis (*voir 15.7.*). À doses élevées, il est utilisé comme antitumoral dans diverses affections malignes (*voir 13.1.2.1.*), et est également utilisé comme alternative à la chirurgie en cas de grossesse extra-utérine (utilisation *off-label*); dans ce dernier cas, une nouvelle grossesse doit être évitée dans les 3 premiers mois.

Indications (synthèse du RCP)

Les indications suivantes concernent le méthotrexate à faibles doses:

- Polyarthrite rhumatoïde active.
- Formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère.
- Arthrite psoriasique sévère.
- Formes légères à modérées de la maladie de Crohn, en monothérapie ou en association.
- Psoriasis sévère et généralisé, particulièrement en plaques.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**

- Hypoplasie médullaire.
- Infections graves telles que tuberculose ou infection par le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience.
- Vaccination par des vaccins vivants.
- Épanchement pleural ou ascite.
- Abus d'alcool.
- Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique chez les patients traités pour le psoriasis ou une maladie rhumatismale (RCP)

Effets indésirables

- Lorsque le méthotrexate est administré à faibles doses, comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde, certains effets indésirables (p.ex. atteinte hépatique ou rénale aiguë) sont moins fréquents que lorsqu'il est administré à fortes doses en oncologie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la durée du traitement est cependant beaucoup plus longue, ce qui peut, suite à l'exposition chronique, donner lieu à des effets indésirables parfois graves (p.ex. atteinte hépatique chronique).
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.

- Perturbation des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, hépatotoxicité.
- Insuffisance rénale sévère.
- Pneumopathie interstitielle.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. **Médicaments antitumoraux**

Interactions


- Voir 13. **Médicaments antitumoraux**
- Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprime (et co-trimoxazole).
- Toxicité accrue du méthotrexate (en particulier à fortes doses) en cas d'association à des AINS et à l'acide acétylsalicylique (surtout à la dose analgésique). Chez les patients ayant une fonction rénale normale, traités avec de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.
- Risque de toxicité accrue du méthotrexate (surtout si administré à fortes doses) en cas d'utilisation concomitante avec un IPP. Lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses, il est préférable d'arrêter temporairement l'IPP.

Précautions particulières

- Des contrôles fréquents des paramètres hématologiques, de la fonction rénale et des tests hépatiques sont nécessaires.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis sévère, **une seule dose par semaine** est administrée. Il convient de bien insister sur ce point, des effets indésirables graves ayant été observés suite à des erreurs d'administration du méthotrexate par voie orale, dues à une prise journalière au lieu d'une prise hebdomadaire [voir Folia d'avril 2020].
- Pour limiter la toxicité du méthotrexate, de l'acide folique est administré à raison de 1 mg par jour ou de 5 à 10 mg une fois par semaine (le jour suivant celui de la prise de méthotrexate).

EMTHEXATE (Teva) 
 méthotrexate
 sol. inj./perf. i.m./i.v./i.théc./i.artér./i.ventr. [flac.]
 1 x 5 mg/2 ml R/a \ominus 6,21 €

LEDERTREXATE (Pfizer) 
 méthotrexate (disodium)
 compr. (séc.)
 30 x 2,5 mg R/a \circ 7,07 €
 sol. inj./perf. i.m./i.v./i.théc./i.artér./i.ventr. [flac.]
 12 x 5 mg/2 ml R/a \ominus 20,95 €

METOJECT (Lamepro) 
 méthotrexate (disodium)
 sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
 12 x 7,5 mg/0,15 ml R/H \dagger 176,64 €
 12 x 10 mg/0,2 ml R/H \dagger 199,87 €
 12 x 15 mg/0,3 ml R/H \dagger 229,69 €
 12 x 20 mg/0,4 ml R/H \dagger 275,00 €
 12 x 25 mg/0,5 ml R/H \dagger 293,85 €

9.2.2. HYDROXYCHLOROQUINE

Positionnement

- Voir 9.2.
- L'hydroxychloroquine a également été proposée, en usage *off-label*, dans la prévention et le traitement de la COVID-19; des études randomisées n'ont cependant montré aucun effet, que ce soit en prévention ou chez les patients atteints de formes légères ou graves de l'infection [voir Folia de mai 2020, Folia de juillet 2020, Folia de septembre 2020 et Folia de novembre 2020].

Indications (synthèse du RCP)

- Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, photodermatoses et certaines maladies rhumatismales systémiques.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Rétinopathie.
- Insuffisance hépatique grave (RCP).

Effets indésirables

- Troubles digestifs, prurit, urticaire, céphalées, troubles passagers de l'accommodation, insomnie, réactions anaphylactiques.
- Atteinte réversible de la cornée et rétinopathie pouvant entraîner une cécité irréversible en cas d'utilisation prolongée d'hydroxychloroquine (dans une moindre mesure qu'avec la chloroquine) [voir Folia de juin 2012].
- Convulsions et neuropathie périphérique.
- Photosensibilisation en cas d'utilisation prolongée (rare).
- Dépression médullaire avec anémie, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Cardiomyopathie (rare).

Grossesse et allaitement

- Les quelques données disponibles en cas de grossesse sont rassurantes. Chez les patientes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé bien contrôlé, l'hydroxychloroquine est souvent poursuivie pendant la grossesse pour diminuer le risque de réactivation du lupus

et peut-être aussi le risque de lupus néonatal avec bloc auriculo-ventriculaire.

Interactions

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

– Examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement, 5 ans après l'instauration et ensuite annuellement vu que le risque de rétinopathie augmente avec la dose cumulative.
– Risque d'hypoglycémie en cas d'association avec l'insuline et d'autres agents hypoglycémisants: un ajustement posologique de l'agent hypoglycémiant peut être nécessaire.
– Attention en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Posol. 200 à 400 mg p.j.

PLAQUENIL (Sanofi Belgium)

hydroxychloroquine, sulfate
compr. pellic.
100 x 200 mg R/b O 14,61 €

9.2.3. LÉFLUNOMIDE

Le léflunomide est un inducteur de rémission conventionnel (*conventional disease modifying antirheumatic drug* ou *CDMARD*) avec des propriétés anti-prolifératives.

Positionnement

– Voir 9.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Polyarthrite rhumatoïde après échec du méthotrexate ou de la sulfasalazine.
– Arthrite psoriasique.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Immunodéficience sévère, infection sévère.
– Insuffisance rénale; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux: diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales.

– Perte de cheveux, eczéma, sécheresse cutanée, éruption cutanée, prurit.
– Hypertension.
– Hépatotoxicité: hépatite, cholestase pouvant évoluer jusqu'à une nécrose hépatique aiguë et une insuffisance hépatique potentiellement fatale.
– Troubles hématologiques.
– Problèmes respiratoires (entre autres pneumopathie interstitielle, rare).
– Augmentation de la sensibilité aux infections.

Grossesse et allaitement

– **Le léflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénicité. Une contraception s'impose pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à deux ans après l'arrêt de celui-ci.**
– **Allaitement: le léflunomide est contre-indiqué.**

Interactions

– Accélération de l'excrétion du léflunomide par la colestyramine, ce qui peut être utile en cas de toxicité ou de désir de grossesse.
– Le léflunomide est un substrat du CYP1A2 et du CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Une surveillance régulière de la fonction hépatique et de la numération globulaire est nécessaire (avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 6 premières semaines du traitement, ensuite toutes les 4 - 12 semaines).

ARAVA (Sanofi Belgium) ▽ 

léflunomide			
compr. pellic.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	81,43 €
30 x 20 mg	R/b!	⊖	39,10 €
100 x 20 mg	R/b!	⊖	92,44 €

LEFLUNOMIDE MEDAC (Medac) ▽ 

léflunomide			
compr. pellic.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	80,02 €
100 x 15 mg	R/b!	⊖	85,43 €
compr. pellic. (séc.)			
100 x 20 mg	R/b!	⊖	90,84 €

LEFLUNOMIDE SANDOZ (Sandoz) ▽ 

léflunomide			
compr. pellic.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	81,43 €
compr. pellic. (séc.)			
100 x 20 mg	R/b!	⊖	92,44 €

9.3. Goutte

Positionnement

- Voir la Fiche de transparence «Goutte».
- Traitement de la crise de goutte
 - Il est important d'initier le traitement de la crise le plus tôt possible.
 - Les AINS constituent probablement le traitement qui présente le meilleur rapport soulagement de la douleur/effets indésirables.
 - La colchicine est également efficace mais elle agit lentement et elle est souvent mal tolérée; la colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite.
 - La prednisolone ou la méthylprednisolone (30 à 35 mg 1 x p.j. pendant 5 jours) est une alternative, notamment dans les formes graves ou réfractaires, ou lorsque les AINS ou la colchicine sont contre-indiqués ou ne sont pas bien supportés [voir *Folia de décembre 2008* et *Folia de juin 2017*]. L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes est une autre option en cas d'effet insuffisant ou de contre-indication aux AINS ou aux corticostéroïdes oraux.
 - Le canakinumab (voir 12.3.2.2.) peut exceptionnellement être utilisé chez les patients présentant des crises de goutte fréquentes, lorsque les AINS, la colchicine et les corticostéroïdes sont contre-indiqués ou mal supportés. Les effets indésirables potentiellement graves et le prix très élevé doivent être pris en compte.
- Prévention des crises de goutte
 - En cas d'hyperuricémie asymptomatique, un traitement n'est pas indiqué. L'hyperuricémie est associée à un risque cardiovasculaire accru, mais il n'est pas prouvé que le risque cardiovasculaire diminue en traitant l'hyperuricémie.
 - En cas de crises de goutte récidivantes (plus de 3 par an) ou en présence de tophi, un inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat) peut être administré à titre préventif. Ces médicaments diminuent l'uricémie en inhibant la formation d'acide urique. L'allopurinol est le premier choix étant donné qu'avec le fébuxostat, l'expérience est plus limitée, le risque de crises de goutte dans les premières semaines suivant l'instauration du traitement est plus important et le coût est plus élevé. Dans une étude de grande taille, la mortalité totale et cardiovasculaire était plus élevée chez les patients sous fébuxostat, par rapport aux patients sous allopurinol [voir *Folia de janvier 2018* et *Folia de juillet 2018*].
 - Les uricosuriques peuvent être utiles comme traitement prophylactique de deuxième choix en cas d'intolérance à l'allopurinol ou au fébuxostat, ou lorsque des récurrences surviennent avec ces médicaments. Le probénécid ne peut être prescrit qu'en magistrale (250 mg 2 x p.j., à augmenter progressivement jusqu'à 1 g 2 x p.j.). Le lésinurad peut être ajouté à un inhibiteur de la xanthine-oxydase s'il n'est pas suffisamment efficace. Le lésinurad n'a pas été étudié en monothérapie, ni chez les patients intolérants à l'allopurinol [voir *Folia de décembre 2018*].
- Lors de l'instauration d'une chimiothérapie chez les patients présentant des hémopathies malignes, on utilise l'allopurinol, le fébuxostat ou la rasburicase pour la prévention et le traitement d'une hyperuricémie aiguë.

9.3.1. COLCHICINE

La colchicine diminue l'inflammation provoquée par la présence d'acide urique au niveau des articulations; elle n'exerce en soi pas d'effet analgésique.

Positionnement

- Voir 9.3.
- La colchicine est parfois aussi utilisée en cas de péricardite récidivante (indication non reprise dans le RCP, voir *Folia de mars 2016*) et de Fièvre Méditerranéenne Familiale.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des crises aiguës de goutte.
- Prévention des crises aiguës de goutte lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- La colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite.

- Nausées, vomissements et diarrhée: fréquent.
- Perte de cheveux, rash, aménorrhée et dysménorrhée, oligospermie et azoospermie.
- Dépression médullaire, myopathie (jusqu'à la rhabdomyolyse) et névrite périphérique, en cas d'administration prolongée (ce qui n'est généralement pas indiqué).

Interactions

- Risque accru de myopathie en cas d'association à des statines ou des fibrates.
- La colchicine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*) avec risque d'intoxication à la colchicine (avec entre autres rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, atteinte rénale et hépatique) en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-gp [voir *Folia novembre 2009*].

Posologie

- Débuter par 0,5 mg toutes les 2 à 3 heures jusqu'à disparition de la douleur ou jusqu'au moment où des effets indésirables gastro-intestinaux apparaissent (maximum 2 mg par jour), pour une durée maximale de quelques jours. Des études avec ces doses plus faibles ont montré une efficacité équivalente à celle des doses classiques plus élevées (jusqu'à 4 mg par jour) et moins d'effets indésirables [voir *Folia de juin 2010*].
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, les doses doivent être diminuées (débuter par 0,5 mg par jour et adapter en fonction de la réponse clinique); chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la colchicine est contre-indiquée.

Posol. voir rubrique «Posologie»

COLCHICINE OPOCALCIUM (Mayoly)

colchicine compr. (séc.) 20 x 1 mg	RV/	5,83 €
--	-----	--------

9.3.2. INHIBITEURS DE LA XANTHINE-OXYDASE

L'allopurinol et le fébuxostat inhibent la formation d'acide urique.

Positionnement

- Voir 9.3.
- La prévention de la lithiase rénale n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP du fébuxostat.

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperuricémie non contrôlée par un régime diététique; complications cliniques de l'hyperuricémie.
- Traitement et prévention de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie chez des patients souffrant d'hémopathies malignes.

Contre-indications

- Allopurinol: insuffisance hépatique (RCP).
- Fébuxostat: cardiopathies ischémiques, insuffisance cardiaque congestive.

Effets indésirables

- Crises aiguës de goutte, si le traitement est débuté sans association avec la colchicine, un AINS ou un corticostéroïde, ou si une dose trop élevée a été administrée: avec l'allopurinol, mais surtout avec le fébuxostat (voir la rubrique «Précautions particulières»).
- Nausées, vomissements, diarrhée, rash ; rarement troubles de la fonction hépatique.
- Réactions d'hypersensibilité sévères allant jusqu'à un syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell et syndrome DRESS (voir *Intro.6.2.6.*), avec parfois une atteinte rénale ou hépatique [voir *Folia d'octobre 2012*].
- Dépression médullaire.
- Fébuxostat: également céphalées fréquentes, œdème, lithiases vésiculaires. On rapporte une surmortalité cardiovasculaire par rapport au traitement par allopurinol [voir *Folia de janvier 2018 et Folia de juillet 2018*].

Interactions

- Ralentissement de la métabolisation de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine, avec toxicité hématologique accrue.
- Allopurinol: incidence accrue de rash dû aux aminopénicillines.

Grossesse

- Allopurinol: un effet tératogène ne peut être exclu; éviter son utilisation pendant le premier trimestre.

Précautions particulières

- Il est préférable de ne pas débuter le traitement par l'allopurinol ou le fébuxostat pendant une crise de goutte.
- En début du traitement, la dose doit être augmentée progressivement. Dans les RCP, il est recommandé d'ajouter un AINS à l'allopurinol pendant au moins 1 mois, et au fébuxostat pendant minimum 6 mois. Lorsque les AINS sont contre-indiqués ou ne sont pas bien supportés, on peut administrer de la

colchicine, à raison de 1 mg par jour, ou des corticostéroïdes à faible dose.
– L'allopurinol et le fébuxostat peuvent augmenter le taux de TSH dans le sang; il n'y a pas d'impact sur les taux de T₄ libre.

Allopurinol

Posol. 100 mg, en fonction des taux d'acide urique jusqu'à 600 mg p.j. en 1 à 2 prises

ALLOPURINOL EG (EG)

allopurinol compr. (séc.) 90 x 300 mg	R/b ⊖	9,84 €
---	-------	--------

ALLOPURINOL-RATIOPHARM (Teva)

allopurinol compr. (séc.) 100 x 100 mg	R/b ⊖	7,07 €
90 x 300 mg	R/b ⊖	9,68 €

ALLOPURINOL SANDOZ (Sandoz)

allopurinol compr. (séc.) 100 x 100 mg	R/b ⊖	7,10 €
90 x 300 mg	R/b ⊖	9,69 €

ALLOPURINOL TEVA (Teva)

allopurinol compr. 100 x 100 mg	R/b ⊖	7,07 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	10,00 €

ZYLORIC (SMB)

allopurinol compr. (séc.) 100 x 100 mg	R/b ⊖	6,95 €
30 x 300 mg	R/b ⊖	7,82 €
90 x 300 mg	R/b ⊖	9,64 €

Fébuxostat

Posol. 80 mg, en fonction des taux d'acide urique jusqu'à 120 mg p.j. en 1 prise

ADENURIC (Menarini)

fébuxostat compr. pellic. 28 x 80 mg	R/b! ⊖	18,98 €
84 x 80 mg	R/b! ⊖	44,72 €
28 x 120 mg	R/b! ⊖	18,98 €
84 x 120 mg	R/b! ⊖	44,72 €

FEBURIK (SMB)

fébuxostat compr. enr. (séc.) 28 x 80 mg	R/b! ⊖	18,98 €
84 x 80 mg	R/b! ⊖	42,38 €

FEBUXOSTAT AB (Aurobindo)

fébuxostat compr. pellic. 84 x 80 mg	R/b! ⊖	29,29 €
84 x 120 mg	R/b! ⊖	29,29 €

FEBUXOSTAT EG (EG)

fébuxostat compr. pellic. (séc.) 98 x 80 mg	R/b! ⊖	51,06 €
compr. pellic. 98 x 120 mg	R/b! ⊖	51,06 €

FEBUXOSTAT MYLAN (Mylan)

fébuxostat compr. pellic. 84 x 80 mg	R/b! ⊖	35,05 €
84 x 120 mg	R/b! ⊖	35,05 €

FEBUXOSTAT SANDOZ (Sandoz)

fébuxostat compr. pellic. 28 x 80 mg	R/b! ⊖	18,98 €
84 x 80 mg	R/b! ⊖	44,72 €
28 x 120 mg	R/b! ⊖	18,98 €
84 x 120 mg	R/b! ⊖	44,72 €

FEBUXOSTAT TEVA (Teva)

fébuxostat compr. pellic. 28 x 80 mg	R/b! ⊖	18,98 €
98 x 80 mg	R/b! ⊖	51,06 €
28 x 120 mg	R/b! ⊖	18,98 €
98 x 120 mg	R/b! ⊖	51,06 €

9.3.3. URICOSURIQUES

Positionnement

– Voir 9.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des crises de goutte, en association avec un inhibiteur de la xanthine-oxydase.

Contre-indications

– Lésinurad: insuffisance rénale sévère (RCP).
– Probenécid: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Céphalées, toxicité rénale: augmentation réversible de la créatinine sérique, néphrolithiase, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique.
– Lésinurad: également syndrome grippal, reflux gastro-œsophagien; suspicion d'un risque cardiovasculaire.
– Probenécid: également nausées, vomissements, vertiges, alopecie, bouffées de chaleur, anorexie, gencives douloureuses, réactions d'hypersensibilité et rarement anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, leucopénie, anémie aplasique, nécrose du foie.

Interactions

– L'acide acétylsalicylique (>325mg/j) diminue l'efficacité des uricosuriques.
– En bloquant la sécrétion tubulaire, les uricosuriques peuvent diminuer l'excrétion rénale de nombreux médicaments (p.ex. le méthotrexate) et en augmenter la toxicité.

– Le lésinurad est un substrat du CYP2C9 et un inducteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Les uricosuriques peuvent provoquer une crise de goutte au cours des premiers mois du traitement.

Lésinurad

Posol. 200 mg p.j., à prendre en même temps que la dose matinale de l'inhibiteur de la xanthine oxydase.

ZURAMPIC (Grünenthal) O_4D

lésinurad
compr. pellic.
30 x 200 mg R/b! O 34,79 €

9.3.4. RASBURICASE

La rasburicase est une urate oxydase recombinante catalysant le métabolisme de l'acide urique.

Positionnement

– Voir 9.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement et prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë lors de l'instauration d'une chimiothérapie chez les patients atteints d'une hémopathie maligne.

Contre-indications

– Déficit en G6PD vu le risque d'hémolyse.

Effets indésirables

– Parfois des réactions allergiques sévères.
– Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate dés-hydrogénase.

FASTURTEC (Sanofi Belgium)

rasburicase (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]
3 x 1,5 mg + 1 ml solv. U.H. [149 €]
1 x 7,5 mg + 5 ml solv. U.H. [249 €]

9.4. Arthrose

Positionnement

- Voir *Folia d'août 2008 et Folia de novembre 2016*.
- La prise en charge de l'arthrose repose avant tout sur des mesures générales comme l'exercice physique, et une perte de poids en cas de surcharge pondérale.
- Si la douleur reste gênante, il peut être utile de recourir à un traitement médicamenteux en commençant de préférence par le paracétamol (voir 8.2.1.) ou, en cas d'arthrose des genoux ou des mains, par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à usage local (voir 9.1.2.1.). Plusieurs études récentes ont mis en doute l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [voir *Folia de novembre 2016*]. Cependant, un recours systématique aux AINS ou aux opioïdes par voie orale semble assez risqué, surtout s'il s'agit de patients âgés.
- Des AINS par voie orale (voir 9.1.) peuvent être administrés en cas de contrôle insuffisant de la douleur, surtout en présence d'une composante inflammatoire; une association de paracétamol et de codéine (voir 8.3.2.) peut également être utilisée. Lors de l'utilisation d'un AINS par voie orale, la durée du traitement sera la plus courte possible, et un traitement gastro-protecteur est à envisager.
- L'utilisation d'opioïdes pour soulager la douleur arthrosique chronique est peu étayée : il est probable que les opioïdes ne soient pas plus efficaces que les non opioïdes à long terme et ils entraînent des effets indésirables graves et une dépendance [voir *Folia de septembre 2016*].
- La chondroïtine et la glucosamine sont proposées (souvent en association) dans le traitement de la gonarthrose. Quelques études ont suggéré un effet favorable sur la douleur et/ou sur la progression radiographique de l'arthrose, mais cela n'a pas pu être confirmé dans des études à grande échelle, méthodologiquement plus rigoureuses. C'est pourquoi la chondroïtine et la glucosamine ne sont pas recommandées. La plupart des préparations ne sont pas enregistrées comme médicaments mais comme compléments alimentaires.
- L'*Harpagophytum* est une plante proposée sans beaucoup de preuves pour le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Quelques études avec l'*Harpagophytum* ont montré une efficacité limitée sur la douleur dans l'arthrose mais on ne dispose pas de données comparatives avec le paracétamol ou les AINS. Il s'agit d'un «usage traditionnel» [voir *Folia avril 2011*].
- Les corticostéroïdes en intra-articulaire (voir 5.4.) peuvent apporter un bénéfice à court terme sur la douleur et l'inflammation dans les poussées inflammatoires; le risque d'infection et un éventuel effet défavorable sur le cartilage en cas d'utilisation répétée doivent être mis en balance avec le bénéfice symptomatique escompté.
- L'acide hyaluronique en injection intra-articulaire est utilisé dans le traitement symptomatique de la gonarthrose; la place de ce médicament n'est pas établie; des données d'études sur la gonarthrose sévère indiquent un effet limité.

9.4.1. GLUCOSAMINE

Positionnement

- Voir 9.4.

Contre-indications

- Allergie aux crustacés.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, fatigue.
- Réactions allergiques telles que rash, angioedème ou urticaire: rare.

Posol. 1 à 1,2 g p.j. en 1 à 3 prises

DOLENIO (Biocodex)

glucosamine (sulfate-chlorure de sodium) (crustacés)	
compr. pellic. (séc.) 90 x 1.178 mg	30,60 €

DONACOM (Meda Pharma)

glucosamine (sulfate-chlorure de sodium) (crustacés)	
sol. (pdr, sachet) 30 x 1.178 mg	18,00 €
90 x 1.178 mg	39,95 €

GLUCOSAMINE PHARMA NORD (Pharma Nord)

glucosamine (sulfate-chlorure de potassium) (crustacés)	
gél. 90 x 400 mg	13,50 €
270 x 400 mg	32,85 €

9.4.2. ACIDE HYALURONIQUE**Positionnement**

– Voir 9.4.

Effets indésirables

– Réactions allergiques systémiques et locales (rarement anaphylactiques).
– L'injection peut provoquer à court terme une poussée d'arthrite.

HYALGAN (Kela)

hyaluronate, sodium
sol. inj. i.artic. [ser. préremplie]
1 x 20 mg/2 ml R/ 32,61 €

9.4.3. DIVERS**Positionnement**

– Voir 9.4.

Effets indésirables

– *Harpagophytum*: troubles gastro-intestinaux, réactions allergiques cutanées.

A.VOGEL ATROSANMED (A.Vogel)

Harpagophytum procumbens, extrait sec
compr. pellic.
60 x 480 mg 24,95 €

9.5. Ostéoporose et maladie de Paget

Le traitement de l'ostéoporose repose principalement sur :

- le calcium et la vitamine D (voir 14.2.1.2.)
- les bisphosphonates (appelés aussi diphosphonates).

Ont une place plus limitée :

- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes raloxifène et bazedoxifène
- le tériparatide
- le dénosumab.

Positionnement

- Ostéoporose.

- Voir Fiche de transparence «Traitement médicamenteux de l'ostéoporose».
- Une diminution de la densité minérale osseuse est un facteur important dans l'apparition de fractures chez les personnes âgées mais ce n'est pas le seul, et pas toujours le plus important. Le bénéfice de n'importe quel médicament proposé dans l'ostéoporose est faible, et pour la prévention de fractures, il convient de privilégier des mesures non médicamenteuses (p.ex. l'activité physique, la prévention des chutes). L'arrêt des somnifères et des substances psychotropes doit être discuté chez les personnes âgées présentant des risques de chutes.
- Des antécédents de fracture non traumatique, une densité minérale osseuse abaissée (T-score $\leq -2,5$), un traitement prolongé par des corticostéroïdes ou un risque élevé de fracture ostéoporotique à 10 ans (algorithme du FRAX: www.shef.ac.uk/FRAX) peuvent justifier la mise en place d'un traitement prophylactique médicamenteux.
- Le calcium et la vitamine D sont importants dans la formation et le maintien du tissu osseux. On ne sait pas exactement quelle est la dose optimale dans la prise en charge de l'ostéoporose. La plupart des recommandations optent pour au moins 1 gramme de calcium + 800 UI de vitamine D par jour. Cette association, sans autre traitement médicamenteux, offre une légère protection aux personnes âgées institutionnalisées, mais elle s'avère insuffisante en prévention secondaire (c.-à-d. après une fracture). Dans les études cliniques sur l'ostéoporose, le calcium et (généralement) la vitamine D ont toujours été associés aux autres interventions médicamenteuses, qui doivent donc - sauf contre-indication - être administrés systématiquement également. L'observance thérapeutique en ce qui concerne la prise de calcium est mauvaise, ce qui doit être une priorité pour le médecin et le pharmacien. Certaines directives indiquent que chez les personnes consommant 1 à 3 portions de produits laitiers par jour, un complément de 500 mg de calcium par jour est suffisant, et que chez les personnes consommant 4 portions ou plus de produits laitiers par jour, aucun complément de calcium n'est nécessaire. Un lien possible entre la prise de compléments de calcium et un risque accru d'infarctus du myocarde a été rapporté mais pas confirmé [voir Folia de juin 2017].
- Les bisphosphonates sont les médicaments les plus utilisés dans l'ostéoporose. Chez les patientes ménopausées à risque élevé, un effet a été constaté sur le nombre de fractures vertébrales et non vertébrales (entre autres les fractures de la hanche) après administration prolongée (> 3 ans) d'alendronate, de risédronate et de zolédronate; avec les autres bisphosphonates, effet constaté uniquement sur les fractures vertébrales (dont 2/3 sont asymptomatiques). Ce bénéfice est faible en chiffres absolus et il doit être mis en balance avec la gravité de la morbidité liée à l'ostéoporose, en particulier des fractures de la hanche. La durée de traitement optimale n'est pas encore claire, et il est généralement recommandé de traiter pendant au moins 3 ans, et de réévaluer le traitement en tout cas après 5 ans. Un traitement de plus longue durée n'est recommandé que chez les patients à risque élevé mais la prévention de fractures symptomatiques n'a pas été prouvée dans ce cas et le risque d'effets indésirables rares (ostéonécrose de la mâchoire et fractures fémorales sous-trochantériennes atypiques) est plus élevé. Avec certains bisphosphonates, un effet préventif sur les fractures vertébrales a été démontré dans le contexte d'un traitement chronique par des corticostéroïdes [voir Folia de juin 2017]. Les

bisphosphonates sont aussi utilisés dans certaines affections hématologiques et en cas de métastases osseuses.

- Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM) ont une place limitée dans le cadre de l'ostéoporose postménopausique: avec le raloxifène et le bazedoxifène, une diminution du nombre de fractures vertébrales a été constatée chez les femmes ménopausées ostéoporotiques âgées de moins de 70 ans, mais il n'y avait pas d'effet sur les fractures non vertébrales telles que les fractures de la hanche. Le raloxifène et le bazedoxifène augmentent le risque de problèmes thromboemboliques.

- Le téraparatide a eu, dans quelques études cliniques, un effet positif sur les fractures vertébrales et sur les fractures non vertébrales. En raison de la survenue d'ostéosarcome observé lors d'expérimentations animales, son utilisation est limitée à maximum 18 mois, et ce uniquement chez les patients avec un risque élevé et après échec d'un traitement par un bisphosphonate. Un traitement par bisphosphonate pourra éventuellement être repris par la suite. Un effet préventif sur les fractures vertébrales a été constaté avec le téraparatide en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes.

- Dénosumab [voir *Folia de janvier 2017*]: dans une large étude, une diminution du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales, entre autres fractures de la hanche, a été constatée avec le dénosumab par rapport au placebo chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. On ne dispose cependant pas de données comparatives avec d'autres médicaments de l'ostéoporose en ce qui concerne le risque de fractures. Le dénosumab peut être une option lorsque les bisphosphonates par voie orale sont contre-indiqués ou ne sont pas supportés. Chez les hommes ayant subi une castration hormonale en raison d'un cancer prostatique, le dénosumab protège contre les fractures vertébrales, sans effet démontré sur l'incidence totale des fractures. Les données concernant l'innocuité à long terme sont encore limitées.

- Le traitement hormonal de substitution (voir 6.3.) a un effet protecteur avéré sur tous les types de fractures ostéoporotiques mais le rapport bénéfice/risque à long terme n'est pas clair en raison du risque accru de cancer du sein et de problèmes cardio-vasculaires possibles.

- La tibolone (voir 6.3.), les phytoestrogènes (voir 6.3.), et la calcitonine par voie sous-cutanée (voir 5.6.2.) n'ont pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose.

- Ostéoporose chez l'homme: des données indiquent un effet favorable sur la densité osseuse avec certains bisphosphonates (alendronate, risédronate, zolédronate), le téraparatide et le dénosumab; un effet favorable limité sur les fractures vertébrales a été constaté avec le téraparatide ainsi qu'avec les bisphosphonates. L'effet sur les fractures non vertébrales n'a été prouvé pour aucun traitement.

– Maladie de Paget.

- Dans la maladie de Paget (syn. ostéite déformante), il y a d'une part une résorption osseuse trop intense, et d'autre part une formation osseuse excessive, avec pour conséquence l'apparition de déformations et d'épaississements de l'os. La plupart des patients sont asymptomatiques. L'activité osseuse excessive est freinée par les bisphosphonates. La place de la calcitonine (voir 5.6.2.) dans la maladie de Paget est très limitée.

9.5.1. CALCIUM

Positionnement

– Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de l'ostéoporose: en association à la vitamine D.
- Traitement de l'ostéoporose: comme supplément, en association à la vitamine D et d'autres médicaments intervenant dans le remodelage osseux.
- Traitement d'un déficit en calcium.

Contre-indications

- Affections associées à une hypercalcémie ou une hypercalciurie (p.ex. certaines affections malignes et hyperparathyroïdie primaire).
- Insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, surtout constipation.
- Hypercalcémie et hypercalciurie, avec risque de lithiase urinaire, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses élevées, d'insuffisance rénale et de prise de vitamine D à doses élevées.

– Les données concernant un risque accru d'infarctus du myocarde en cas de prise de calcium sont contradictoires [voir *Folia de juin 2017*].

Interactions

– Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association à des diurétiques thiazidiques, au téraparatide ou à la vitamine D.

– Diminution de l'absorption des bisphosphonates, des quinolones, des tétracyclines, de la lévothyroxine et du fer par le calcium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

Précautions particulières

– Certaines interventions chirurgicales dans le cadre de l'obésité entraînent une malabsorption et de ce fait une carence en calcium.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Posologie

– Prévention de la perte osseuse chez les personnes âgées et traitement de l'ostéoporose: en général, suppléments de 0,5 à 1,2 g de calcium élémentaire par jour (en fonction de la consommation journalière de produits laitiers), afin d'obtenir une prise totale (régime alimentaire + suppléments) de 1,5 g par jour de calcium élémentaire, en association à de la vitamine D (800 UI par jour).

– Les dosages mentionnés au niveau des spécialités correspondent à la quantité de calcium élémentaire.

Calcium

Posol. voir rubrique «Posologie»

CACIT (Theramex) G_II
calcium (carbonate)
compr. efferv.
20 x 500 mg 5,50 €
30 x 1.000 mg 15,10 €

CALCI-CHEW (Takeda) G_II
calcium (carbonate)
compr. à croquer
120 x 500 mg 27,61 €

Calcium et vitamine D

CACIT VITAMINE D3 (Theramex) G_II
calcium (carbonate) 500 mg
colécalciférol 440 UI
gran. efferv. (sachet)
30 10,50 €

calcium (carbonate) 1.000 mg
colécalciférol 880 UI
gran. efferv. (sachet)
30 18,59 €
90 43,65 €

CALISVIT (Menarini) G_II
calcium (phosphate) 1.200 mg
colécalciférol 800 UI
susp. (pdr, sachet)
30 16,49 €

D-CURE CALCIUM (SMB) G_II
calcium (carbonate) 1.000 mg
colécalciférol 1.000 UI
compr. à croquer (séc.)
28 13,95 €
84 35,21 €

D-VITAL (Will-Pharma) G_II
calcium (carbonate) 500 mg
colécalciférol 440 UI
gran. efferv. (sachet) Orange
30 11,29 €

calcium (carbonate) 500 mg
colécalciférol 880 UI
gran. efferv. (sachet)
30 16,99 €

calcium (carbonate) 1.000 mg
colécalciférol 880 UI
compr. à croquer (séc.) Forte Orange
90 37,00 €

gran. efferv. (sachet) Forte Citron
30 19,36 €
90 43,56 €

gran. efferv. (sachet) Forte Orange
30 19,36 €
90 43,56 €

SANDOZ CA-D (Sandoz) G_II
calcium (carbonate) 600 mg
colécalciférol 400 UI
compr. efferv.
40 10,18 €

SANDOZ CALCIUM D3 (Sandoz) G_II
calcium (carbonate) 1.000 mg
colécalciférol 880 UI
compr. à croquer (séc.)
90 30,99 €

STEOVIT (Takeda) GI

calcium (carbonate) 500 mg colécalciférol 200 UI compr. à croquer D3 Orange	
60	16,21 €
168	37,03 €
calcium (carbonate) 500 mg colécalciférol 400 UI compr. à croquer D3 Citron	
60	16,81 €
168	37,18 €
calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 800 UI compr. à croquer Forte Citron	
28	15,87 €
84	37,86 €
90	39,43 €
calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 880 UI compr. efferv. Forte Orange	
30	17,02 €
90	39,92 €

STEOVIT (Impexco) GI

calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 800 UI compr. à croquer Forte Citron	
90	37,86 €
(importation parallèle)	

9.5.2. BISPHTHONATES

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique.

Positionnement

– Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement chronique des affections suivantes:

- ostéoporose chez les femmes ménopausées: alendronate, ibandronate, risédronate et zolédronate;
- ostéoporose chez l'homme: alendronate, risédronate et zolédronate;
- ostéoporose due aux corticostéroïdes: alendronate, risédronate et zolédronate;
- formes évolutives de la maladie de Paget: risédronate et zolédronate.

– Traitement symptomatique de l'hypercalcémie grave dans le cadre de tumeurs malignes (par voie parentérale: clodronate, ibandronate, pamidronate et zolédronate; par voie orale: clodronate).

– Prévention des complications osseuses dans certaines tumeurs métastasées: clodronate, ibandronate, pamidronate et zolédronate.

Contre-indications

- Anomalies oesophagiennes.
- Hypocalcémie.
- Abscès dentaires.
- Alendronate, risédronate, zolédronate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Douleurs musculo-squelettiques, céphalées, vertiges et asthénie.

– Fractures de stress atypiques au niveau du fémur; très rare mais le risque augmente avec la durée du traitement [voir *Folia de décembre 2011*].

– En cas d'administration orale: diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux; surtout avec l'alendronate: ulcères œsophagiens (voir la rubrique «Précautions particulières»).

– En cas d'administration intraveineuse: fièvre passagère, frissons, douleurs musculaires et articulaires, uvéite, hypocalcémie.

– Une ostéonécrose de la mâchoire et une ostéonécrose du conduit auditif externe ont été rapportées surtout lors de l'utilisation de bisphosphonates à doses élevées en oncologie. Chez les patients traités par des bisphosphonates dans le cadre d'une ostéoporose, ce risque est beaucoup plus faible [voir *Folia de juillet 2008 et Folia de décembre 2009*].

– Zolédronate: après administration intraveineuse rapide, aussi diminution de la fonction rénale voire insuffisance rénale aiguë (voir la rubrique «Précautions particulières»). Également fibrillation auriculaire.

– Pamidronate: également anémie, thrombocytopénie, lymphopénie, hypertension, insuffisance rénale aiguë.

Interactions

– Diminution de l'absorption des bisphosphonates en cas de prise de nourriture ou de calcium, de fer et de médicaments contenant du magnésium tels que compléments alimentaires, antiacides; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

Précautions particulières

– La biodisponibilité par voie orale de tous les bisphosphonates est faible; ils doivent être pris à jeun avec de l'eau (non pétillante et pauvre en calcium) et il faut attendre au moins 30 minutes avant de manger, de prendre une boisson, un autre médicament ou du calcium.

– Etant donné le risque de lésions œsophagiennes après prise orale, il est préférable de prendre les comprimés avec au moins 100 ml d'eau, d'attendre si possible 1 heure ou jusqu'après la prise de nourriture avant de se coucher, et d'éviter de sucer ou de mordre les comprimés.

– En ce qui concerne l'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire préventif est recommandé avant de débuter un bisphosphonate à dose

élevée (en oncologie) afin d'éviter autant que possible la nécessité d'une intervention dentaire invasive pendant le traitement avec un bisphosphonate.

– Il est important, surtout en cas de schéma posologique inhabituel (p.ex. administration hebdomadaire, mensuelle ou annuelle), de veiller à ce que le patient ait bien compris les instructions relatives à la posologie [voir *Folia de décembre 2006*].

– Etant donné le risque d'hypocalcémie lors d'une administration intraveineuse, une carence éventuelle en vitamine D ou en calcium doit être corrigée au préalable.

– Zolédronate: étant donné le risque d'insuffisance rénale aiguë, l'administration par voie intraveineuse doit se faire sur une période d'au moins 15 minutes, après avoir contrôlé au préalable la fonction rénale et l'état d'hydratation, surtout chez les patients qui prennent des diurétiques.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients qui doivent suivre un régime pauvre en sel strict.

Administration et posologie

– Les doses ne sont mentionnées ci-dessous que pour les indications ostéoporose et maladie de Paget.

Alendronate

Posol. ostéoporose chez les femmes ménopausées, chez l'homme et induite par les corticostéroïdes: 10 mg p.j. ou 70 mg une fois par semaine

ALENDRONATE EG (EG) Ω_1

acide alendronique (sodium) compr.			
4 x 70 mg	R/b Θ	12,79 €	
12 x 70 mg	R/b Θ	23,46 €	

ALENDRONATE EG (PI-Pharma) Ω_1

acide alendronique (sodium) compr.			
12 x 70 mg	R/b Θ	23,46 €	
(importation parallèle)			

ALENDRONATE MYLAN (Mylan) Ω_1

acide alendronique (sodium) compr.			
12 x 70 mg	R/b Θ	23,46 €	

ALENDRONATE TEVA (Teva) Ω_1

acide alendronique (sodium) compr.			
12 x 70 mg	R/b Θ	22,66 €	

FOSAMAX (MSD) Ω_1

acide alendronique (sodium) compr. Hebdomadaire			
12 x 70 mg	R/b Θ	23,46 €	

Clodronate

La spécialité Bonefos® n'est plus commercialisée depuis janvier 2020.

Ibandronate

Posol. ostéoporose chez les femmes ménopausées:
– *per os*: 150 mg une fois par mois
– *intraveineux*: 3 mg une fois tous les 3 mois

BONVIVA (CSP Benelux) Ω_1

acide ibandronique (sodium) compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b Θ	25,95 €	
sol. inj. i.v. [ser. préremplie]			
1 x 3 mg/3 ml	R/b Θ	31,22 €	

BONVIVA (PI-Pharma) Ω_1

acide ibandronique (sodium) compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b Θ	25,95 €	
(distribution parallèle)			

IBANDRONATE EG (EG) Ω_1

acide ibandronique (sodium) compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b Θ	25,95 €	
sol. inj. i.v. [ser. préremplie]			
1 x 3 mg/3 ml	R/b Θ	30,05 €	

IBANDRONIC ACID ACCORD (Accord) Ω_1

acide ibandronique (sodium) sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 2 mg/2 ml	U.H.	[47 €]	
1 x 6 mg/6 ml	U.H.	[93 €]	

IBANDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz) Ω_1

acide ibandronique (sodium) compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b Θ	25,95 €	

Pamidronate

PAMIDRONATE DISODIQUE HOSPIRA

(Hospira) Ω_1

pamidronate, disodium sol. perf. à diluer i.v. [amp.]			
5 x 15 mg/5 ml	U.H.	[88 €]	
1 x 30 mg/10 ml	U.H.	[35 €]	
1 x 60 mg/10 ml	U.H.	[70 €]	
1 x 90 mg/10 ml	U.H.	[105 €]	

PAMIDRONATE EG (EG) Ω_1

pamidronate, disodium sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 15 mg/5 ml	U.H.	[14 €]	
1 x 30 mg/10 ml	U.H.	[29 €]	
1 x 60 mg/20 ml	U.H.	[58 €]	
1 x 90 mg/30 ml	U.H.	[87 €]	

Riséronate

Posol. ostéoporose chez les femmes ménopausées, chez l'homme et induite par les corticostéroïdes: 5 mg p.j. ou 35 mg une fois par semaine

ACTONEL (Theramex) $\text{G}_{1\beta}$
 risédronate, sodium
 compr. pellic.
 84 x 5 mg R/b \ominus 28,62 €
 compr. pellic. Hebdomadaire
 12 x 35 mg R/b \ominus 28,62 €

RISEDRONAAT SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\beta}$
 risédronate, sodium
 compr. pellic.
 12 x 35 mg R/b \ominus 27,57 €
 16 x 35 mg R/b \ominus 35,96 €
 28 x 35 mg R/ 20,50 €

Zolédronate

Posol.
 - ostéoporose chez les femmes ménopausées, chez l'homme et induite par les corticostéroïdes: 5 mg une fois par an par voie intraveineuse
 - maladie de Paget: 5 mg en 1 prise par voie intraveineuse

ACIDE ZOLEDRONIQUE ACCORD (*Accord*) ∇ $\text{G}_{1\beta}$

acide zolédronique
 sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
 1 x 4 mg/5 ml R/b! \ominus 110,30 €

ACIDE ZOLEDRONIQUE FRESENIUS KABI (*Fresenius Kabi*) ∇ $\text{G}_{1\beta}$

acide zolédronique
 sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
 4 x 4 mg/5 ml U.H. [390 €]

ACIDE ZOLEDRONIQUE MYLAN (Mylan) ∇ $\text{G}_{1\beta}$

acide zolédronique
 sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
 1 x 4 mg/5 ml R/b! \ominus 115,32 €

ACLASTA (Novartis Pharma) ∇ $\text{G}_{1\beta}$

acide zolédronique
 sol. perf. i.v. [flac.]
 1 x 5 mg/100 ml R/b! \circ 284,24 €

ACLASTA (Abacus) ∇ $\text{G}_{1\beta}$

acide zolédronique
 sol. perf. i.v. [flac.]
 1 x 5 mg/100 ml R/b! \circ 284,24 €
 (distribution parallèle)

ZOLEDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\beta}$

acide zolédronique
 sol. perf. i.v. [flac.]
 1 x 4 mg/100 ml R/b! \ominus 120,36 €

ZOMETA (Novartis Pharma) ∇ $\text{G}_{1\beta}$

acide zolédronique
 sol. perf. i.v. [flac.]
 1 x 4 mg/100 ml R/b! \ominus 110,30 €
 sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
 1 x 4 mg/5 ml R/b! \ominus 110,30 €

Bisphosphonate + vitamine D

Posol. ostéoporose: 1 compr. par semaine

FOSAVANCE (MSD) $\text{G}_{1\beta}$

acide alendronique (sodium) 70 mg
 colécalciférol 2.800 UI
 compr. R/b \circ 23,88 €
 12
 acide alendronique (sodium) 70 mg
 colécalciférol 5.600 UI
 compr. R/b \circ 23,88 €
 12

FOSAVANCE (PI-Pharma) $\text{G}_{1\beta}$

acide alendronique (sodium) 70 mg
 colécalciférol 2.800 UI
 compr. R/b \ominus 20,43 €
 12
 acide alendronique (sodium) 70 mg
 colécalciférol 5.600 UI
 compr. R/b \ominus 20,43 €
 12
 (distribution parallèle)

Bisphosphonate + calcium + vitamine D

Posol. ostéoporose:
 prise I: jour 1; prise II: jour 2 à 7

ACTONEL COMBI D (Theramex) $\text{G}_{1\beta}$

prise I
 risédronate, sodium 35 mg
 compr. pellic. (1)
 prise II
 calcium (carbonate) 1.000 mg
 colécalciférol 800 UI
 gran. efferv. (sachet) (6)
 12 x (1+6) R/b \ominus 28,62 €

9.5.3. MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS AUX ESTROGÈNES

Le bazédoxifène et le raloxifène ont un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, et un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du tissu mammaire et de l'endomètre. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes utilisés dans d'autres indications sont discutés ailleurs (tamoxifène et fulvestrant au point 13.5.1.; clomifène au point 6.5.1.).

Positionnement

– Voir 9.5.
 – Des études contrôlées ont montré un effet protecteur du raloxifène contre le cancer mammaire chez les patients à risque élevé [voir *Folia de février 2015*], mais la prévention du carcinome mammaire ne figure pas comme indication dans le RCP du raloxifène.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement de l'ostéoporose postménopausique (en association avec du calcium et de la vitamine D).

Contre-indications

– Thromboembolie veineuse ou antécédents.
– Raloxifène: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Bouffées de chaleur, symptômes grippeux, céphalées, symptômes gastro-intestinaux: fréquent.
– Crampes dans les mollets, œdème malléolaire.
– Thromboembolie veineuse et accident vasculaire cérébral; hypertension.

Bazédoxifène

Posol. 20 mg p.j.

CONBRIZA (Pfizer) © \mathcal{G}

bazédoxifène (acétate)
compr. pellic.
84 x 20 mg

R/b! ○ 76,68 €

Raloxifène

Posol. 60 mg p.j.

EVISTA (Daiichi Sankyo) © \mathcal{G}

raloxifène, chlorhydrate
compr. pellic.
84 x 60 mg

R/b! ⊖ 36,25 €

9.5.4. TÉRIPARATIDE

Le tériparatide est l'hormone parathyroïdienne recombinante.

Positionnement

– Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées, en cas d'échec des autres médicaments.
– Ostéoporose chez l'homme.
– Ostéoporose en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes chez les femmes et les hommes présentant un risque accru de fractures.

Contre-indications

– Hypercalcémie.
– Métastases osseuses, maladie de Paget, hyperparathyroïdie, antécédents de radiothérapie osseuse.
– Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Fatigue, céphalées, vertiges.

– Nausées, vomissements, reflux gastro-oesophagien.
– Anémie, palpitations, hypotension, dyspnée, précordialgies.
– Douleur dans le bras dans lequel l'injection a été effectuée et réactions au site d'injection (douleur, œdème, érythème, léger saignement).

Interactions

– Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium.

Précautions particulières

– La durée de traitement ne peut pas dépasser 24 mois étant donné qu'après un traitement prolongé par le tériparatide, des ostéosarcomes ont été observés chez le rat.

FORSTEO (Eli Lilly) ▽ \mathcal{G}

tériparatide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
1 x 28 dos. 20 µg/1 dos.

R/b! ○ 290,52 €

9.5.5. DÉNOSUMAB

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain contre RANKL (*Receptor Activator of Nuclear K Ligand*); il diminue la résorption osseuse par le blocage de l'activité des ostéoclastes.

Positionnement

– Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures et en cas d'utilisation systémique prolongée de corticostéroïdes.
– Traitement de l'ostéoporose chez les hommes sous traitement hormonalement en raison d'un cancer prostatique.
– Prévention des complications osseuses chez l'adulte atteint d'une tumeur maligne avancée impliquant des os.
– Traitement de l'ostéopénie associée à un traitement systémique à long terme par corticostéroïdes chez les adultes à haut risque de fracture.
– Traitement de certaines formes de tumeurs à cellules géantes.

Effets indésirables

– Voir *Folia de janvier 2017*.
– Douleurs musculosquelettiques, douleurs au niveau des extrémités.
– Symptômes gastro-intestinaux.
– Rash.
– Hypocalcémie (parfois fatale).
– Ostéonécrose de la mâchoire: rare (surtout lors de l'utilisation en raison de métastases osseuses).

- Fractures de stress atypiques au niveau du fémur: rare.
- Infections cutanées (rarement cellulite), respiratoires et urinaires.
- Le risque de cancer à long terme ne peut être exclu.

Précautions particulières

- Les patients doivent recevoir un apport adéquat en calcium et en vitamine D.
- Vu le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire préventif est recommandé avant de débiter le traitement, certainement lors de l'utilisation de doses élevées.
- L'Agence européenne des médicaments (EMA) a exigé des activités de minimisation des risques pour le déno-

sumab concernant les risques d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire [voir *Folia de janvier 2017*].

Posologie

- Ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez l'homme: 60 mg en 1 injection sous-cutanée tous les 6 mois.

PROLIA (Amgen)

dénosumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 60 mg/1 ml R/b! O 181,34 €

XGEVA (Amgen)

dénosumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 120 mg/1,7 ml R/b! O 301,26 €
4 x 120 mg/1,7 ml R/b! O 1.176,25 €

9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

Positionnement

- La dibotermine alfa est une protéine inductrice de tissu osseux utilisée en chirurgie orthopédique.
- La spécialité à base de collagénases est proposée en injection locale dans le traitement de la maladie de Dupuytren chez les patients ayant une corde palpable, due à une contracture de l'aponévrose palmaire (et dans la maladie de Peyronie) [voir *Folia de janvier 2018*]. Les collagénases injectables ont été retirées du marché en janvier 2020.

INDUCTOS (Medtronic Biopharma) ▽

dibotermine alfa (biosynthétique)
matrice pour implant. (pdr + solv. + matrice) i.lés.
1 x 12 mg + 8 ml solv. U.H. [2.385 €]

10. Système nerveux

- 10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques
- 10.2. Antipsychotiques
- 10.3. Antidépresseurs
- 10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie
- 10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance
- 10.6. Antiparkinsoniens
- 10.7. Antiépileptiques
- 10.8. Médicaments des états spastiques
- 10.9. Antimigraineux
- 10.10. Inhibiteurs des cholinestérases
- 10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer
- 10.12. Médicaments de la maladie de Huntington
- 10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)
- 10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques

Ce chapitre reprend:

- les benzodiazépines
- les médicaments apparentés aux benzodiazépines (*Z-drugs*)
- la mélatonine
- des médicaments à base de plantes.

Certains antidépresseurs (*voir 10.3.*) et antiépileptiques (*voir 10.7.*) sont utilisés dans le traitement des troubles anxieux. Certains antidépresseurs (*voir 10.3.*), antipsychotiques (*voir 10.2.*) et antihistaminiques H₁ (*voir 12.4.1.*) sont également utilisés, souvent *off-label* et sans beaucoup d'arguments, dans l'insomnie.

Positionnement

- Les benzodiazépines sont efficaces comme sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques et peu toxiques en cas de surdosage.
- En raison des effets indésirables et de l'apparition rapide d'une dépendance (déjà après 1 à 2 semaines), il faut veiller à bien établir l'indication des benzodiazépines et des *Z-drugs*, à maintenir la dose aussi faible que possible et à limiter la durée du traitement.
- Insomnie
 - *Voir Folia de juin 2019 et Fiche de transparence «Insomnie».*
 - En cas d'insomnie, il faut en premier lieu prendre en charge les facteurs qui en sont la cause. Lorsqu'aucune affection sous-jacente n'est retrouvée, on optera de préférence pour une approche non médicamenteuse.
 - Si un hypnotique est malgré tout prescrit, son utilisation sera aussi brève que possible (1 semaine maximum). Il est important, dès l'instauration du traitement, de prévoir une date d'arrêt de l'hypnotique.
 - Les substances apparentées aux benzodiazépines, appelées *Z-drugs*, n'offrent aucun avantage par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité: elles provoquent également un effet résiduel, une dépendance et une utilisation abusive.
 - Etant donné leurs effets indésirables, les benzodiazépines et les *Z-drugs* sont particulièrement problématiques dans la prise en charge de l'insomnie chez les personnes âgées.
 - Pour *Valeriana officinalis* (la valériane), les preuves d'un effet hypnotique de l'extrait de racine sont limitées. Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité à long terme. Pour les autres médicaments à base de plantes, les données sur l'efficacité sont insuffisantes. Il s'agit d'un «usage traditionnel» [*voir Folia d'avril 2011*].
 - Pour le traitement de l'insomnie chez les personnes de plus de 55 ans, la mélatonine n'est disponible en Belgique que sous forme de préparation à action prolongée. La mélatonine à courte durée d'action est disponible pour traiter le syndrome du décalage horaire et semble améliorer les symptômes de fatigue

et d'agitation, mais pas le sommeil. L'effet et l'innocuité à long terme ne sont pas connus.

- La trazodone, la miansérine et la mirtazépine, des antidépresseurs à effet sédatif (voir 10.3.), n'ont pas de place dans les troubles du sommeil en dehors du contexte de dépression ou d'anxiété. Les études disponibles sont souvent de qualité inférieure et ne tiennent compte que des effets à court terme. Il n'existe aucune preuve d'un profil d'innocuité plus favorable. L'insomnie n'est pas reprise comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des antidépresseurs.

- Les antipsychotiques (voir 10.2.) n'ont pas de place dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de psychose ou de troubles sévères du comportement. L'insomnie n'est pas reprise comme indication dans les RCP des antipsychotiques.

– Troubles anxieux

- Voir la Fiche de transparence «Anxiété».

- Dans le cas de troubles anxieux, il est nécessaire de déterminer quel type d'anxiété est impliqué. Pour la plupart des formes d'anxiété, une approche non médicamenteuse est préférable dans un premier temps en raison de l'efficacité à long terme et de l'absence d'effets indésirables.

- Les médicaments ont une place en cas de graves souffrances ou de dysfonctionnements sévères chez le patient ou en cas d'échec de la prise en charge non médicamenteuse.

- Les antidépresseurs (voir 10.3.) sont de plus en plus préférés aux benzodiazépines en cas de troubles anxieux en raison d'un risque de dépendance plus faible avec une efficacité similaire.

- Si elles sont quand même prescrites, les benzodiazépines doivent être prescrites à la dose la plus faible possible et pendant une période aussi courte que possible, en raison des effets indésirables et de l'apparition rapide d'une dépendance (déjà après 1 à 2 semaines).

- La prégabaline, un antiepileptique (voir 10.7.2.3.), a une place limitée dans les formes sévères du trouble anxieux généralisé.

- Concernant *Lavandula angustifolia* (lavande), il existe des preuves limitées d'un effet anxiolytique avec l'huile essentielle des sommités fleuries. Il n'y a pas de données sur l'innocuité à long terme.

- En cas de dépression, des benzodiazépines peuvent être associées aux antidépresseurs dans des cas exceptionnels, pendant une courte période, par exemple au début du traitement, pour prendre en charge l'augmentation de l'anxiété qui peut apparaître à ce moment-là.

10.1.1. BENZODIAZÉPINES

Positionnement

– Voir 10.1.

– Il n'existe pas de différences cliniquement significatives entre les différentes benzodiazépines concernant leurs propriétés hypnotiques, sédatives, anxiolytiques ou myorelaxantes; il s'agit seulement d'une question de dosage et de propriétés pharmacocinétiques.

– Des propriétés pharmacocinétiques comme la demi-vie et la formation ou non de métabolites actifs sont susceptibles d'influencer la durée des effets. On subdivise classiquement les benzodiazépines en benzodiazépines à courte durée d'action (demi-vie, T_{1/2}, moins de 10 heures), les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire (T_{1/2} 10-20 heures) et les benzodiazépines à longue durée d'action (T_{1/2} > 20 heures); voir Tableau 10a. Dans différentes sources, le même produit est parfois placé dans une catégorie différente et mentionne une autre demi-vie.

– Il est recommandé de choisir comme hypnotique une benzodiazépine à durée d'action courte ou intermédiaire (mais pas le flunitrazépam), et comme anxiolytique un médicament à durée d'action intermédiaire ou longue.

– Les benzodiazépines ont une place dans le sevrage alcoolique aigu (voir 10.5.1.).

– Certaines benzodiazépines sont utilisées dans l'épilepsie. En cas de crises convulsives tonico-cloniques prolongées (> 5 minutes) ou répétées, on utilise surtout le midazolam par voie buccale (chez l'enfant), intraveineuse ou intramusculaire; des alternatives sont le lorazépam par voie intraveineuse ou orale, le diazépam par voie intraveineuse ou rectale [voir *Folia de septembre 2015* et *Folia de juin 2016*]. Les convulsions et l'épilepsie ne sont pas toujours reprises comme indication dans le RCP de ces benzodiazépines. L'indication «état de mal épileptique» n'est mentionnée que dans le RCP du diazépam. Le clonazépam et le clobazam

ont parfois utilisés comme traitement d'entretien de l'épilepsie.

– Le midazolam est aussi utilisé en anesthésie (voir 18.1.5.) et pour la sédation dans le cadre des soins palliatifs (indication non mentionnée dans le RCP).

– Le flunitrazépam est un «médicament assimilé aux stupéfiants» (voir Intro.2.9.). Il fait l'objet d'abus de la part de certains toxicomanes, et la vigilance et la prudence sont de rigueur lors de la prescription et de la délivrance de celui-ci.

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.
- Anxiété.
- Spasticité, dystonies, myoclonies.
- Épilepsie.

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil non traité.
- Pour la plupart des benzodiazépines, l'insuffisance hépatique sévère est mentionnée comme contre-indication dans le RCP.
- Clorazépate: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Sédation excessive, somnolence, troubles de la mémoire et de la concentration, effet délétère sur l'aptitude à la conduite, diminution du sommeil paradoxal et du sommeil profond.
- Confusion, surtout chez les personnes âgées.
- Effet résiduel pendant la journée (*hangover*) en cas d'utilisation comme hypnotique.
- Réactions paradoxales surtout chez les personnes âgées et les enfants, avec aggravation de l'insomnie, angoisse et même agitation et agressivité.
- Dépendance psychique et physique après 1 à 2 semaines de traitement.
- Les effets thérapeutiques et certains effets indésirables diminuent après 1 à 2 semaines de traitement (tolérance).
- Manifestations de sevrage à l'arrêt: anxiété, insomnie, troubles de la perception allant jusqu'à des phobies, réactions maniaques et autres manifestations psychotiques, rarement convulsions.
- Intoxications aiguës: elles aboutissent rarement à une dépression respiratoire. Une issue fatale n'est généralement pas à craindre sauf en cas d'absorption simultanée d'alcool ou d'autres substances à effet déprimeur central, ou

en présence d'une pathologie sous-jacente.

Grossesse et allaitement

– Les benzodiazépines sont à déconseiller pendant la grossesse. L'absence de prise en charge d'anxiété sévère, d'agitation ou d'insomnie peut néanmoins aussi avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine, il faut privilégier une molécule à durée d'action courte ou intermédiaire, bénéficiant d'un long recul d'utilisation (p.ex. l'alprazolam, l'oxazépam, le lorazépam), à la plus faible dose possible et pour une durée aussi courte que possible.

– Premier trimestre de la grossesse: les données suggérant un risque accru de malformations congénitales ne sont pas univoques.

– **Période périnatale: dépression respiratoire, syndrome «floppy-infant» (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (p.ex. irritabilité, hyper-tonie, tremblements, respiration irrégulière, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs).**

– Allaitement: l'usage chronique d'hypnotiques, de sédatifs et d'anxiolytiques est à déconseiller; en cas d'utilisation fortuite éventuelle, il convient d'être attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés à boire).

Interactions

– Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– Dépression respiratoire, coma et décès en cas d'association d'opioïdes et de benzodiazépines (ou *Z-drugs*) ou d'autres produits sédatifs (y compris l'alcool) [voir *Folia de janvier 2019*].

– L'alprazolam, le clobazam, le flurazépam, le midazolam et le triazolam sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le clonazépam est un substrat du CYP2C8 et CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le diazépam est un substrat du CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– L'effet sédatif et l'effet résiduel (*hangover*) des benzodiazépines peuvent être dangereux en cas de conduite d'un véhicule [voir *Folia d'octobre 2014*] ou dans certaines situations à risque, par exemple dans le cadre du travail.

– Une sédation excessive et de longue durée peut survenir, surtout en cas de traitement à doses élevées ou avec des benzodiazépines à longue durée d'action, chez les personnes âgées (risque d'amnésie antérograde, risque de chute avec fracture de la hanche), en présence d'affections hépatiques et en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool.

– En cas d'administration buccale de midazolam lors de crises convulsives prolongées chez l'enfant, la dose doit être administrée lentement entre la gencive et la joue, et il faut être attentif à ce que la solution ne soit pas avalée ou recrachée, ainsi qu'au risque de pneumonie par aspiration.

– Chez les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil, les symptômes d'apnée peuvent être plus prononcés.

Posologie

– Pour chaque benzodiazépine, il est mentionné si l'insomnie, l'anxiété, ou les deux figurent parmi les indications mentionnées dans le RCP.

– Il existe d'importantes différences individuelles en matière de sensibilité aux effets sédatifs des benzodiazépines. Il est dès lors recommandé de toujours débiter par de faibles doses,

notamment lorsqu'il y a formation de métabolites actifs comme avec le diazépam et le flurazépam.

– Chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux ou hépatiques, des doses plus faibles sont employées: il s'agit souvent de la moitié de la plus faible dose recommandée.

– Pour l'usage exceptionnel des benzodiazépines chez l'enfant, il existe des règles particulières de posologie.

– Sevrage progressif des benzodiazépines:

- Si l'on souhaite interrompre un traitement prolongé, la posologie sera diminuée très progressivement, p.ex. à raison de 10 à 20% par semaine ou par quinzaine.

- On peut éventuellement passer à une benzodiazépine à longue demi-vie comme le diazépam (éventuellement en magistrale). Le tableau de conversion ci-après peut être utilisé à cette fin; ces données sont approximatives.

- Ou on peut opter d'arrêter progressivement le produit qui est utilisé, éventuellement sous forme de préparation magistrale.

- Il n'est pas clair si le fait de passer au diazépam représente une meilleure stratégie par rapport à la simple diminution progressive du produit utilisé, compte tenu de la longue

Tableau 10a. Durée d'action et tableau de conversion des benzodiazépines et «Z-drugs»

Principe actif	Durée d'action	Exemple de dose	Dose équivalente de diazépam	Facteur de conversion
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazépam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UC	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazépate	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazépam	ML	5 mg	10 mg	x 2
diazépam	L	10 mg	10 mg	x 1
loflazépate d'éthyle	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
flurazépam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	C	1 mg	10 mg	x 10
lorazépam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormétazépam	C	1 mg	10 mg	x 10
nitrazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazépam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazépam	C	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazépam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UC	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	C	10 mg	10 mg	x 1
zopiclone	C	7,5 mg	10 mg	x 1,33

T1/2 = demi-vie du principe et de ses métabolites actifs

UK = à durée d'action ultracourte (T1/2 < 5 heures)

C = à courte durée d'action (T1/2 5 à 10 heures)

ML = à durée d'action mi-longue ou intermédiaire (T1/2 10 à 20 heures)

L = à longue durée d'action (T1/2 > 20 heures)

Source: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, RCP

demi-vie du diazépam et de ses métabolites actifs. Par conséquent, en particulier chez les personnes âgées, on optera plutôt pour la diminution progressive du médicament utilisé, en fonction des symptômes cliniques.

Alprazolam

Posol.
anxiété: 0,75 à 1,5 mg p.j. en 3 prises
(ou 1 à 2 mg p.j. en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)

ALPRAZ (SMB)

alprazolam			
compr. (séc.)			
14 x 0,5 mg	R/		3,72 €
28 x 0,5 mg	R/		5,58 €
56 x 0,5 mg	R/		8,90 €
14 x 1 mg	R/		5,21 €
28 x 1 mg	R/		8,33 €

ALPRAZOLAM EG (EG)

alprazolam			
compr. (séc.)			
20 x 0,25 mg	R/		2,88 €
60 x 0,25 mg	R/		7,91 €
20 x 0,5 mg	R/		4,70 €
60 x 0,5 mg	R/		12,87 €
20 x 1 mg	R/		8,10 €
60 x 1 mg	R/		22,16 €
20 x 2 mg	R/		14,62 €
60 x 2 mg	R/		30,96 €

ALPRAZOLAM SANDOZ (Sandoz)

alprazolam			
compr. (séc.)			
20 x 0,25 mg	R/		2,64 €
60 x 0,25 mg	R/		6,91 €
20 x 0,5 mg	R/		4,29 €
60 x 0,5 mg	R/		11,87 €
20 x 1 mg	R/		7,40 €
60 x 1 mg	R/		21,16 €

ALPRAZOLAM TEVA (Teva)

alprazolam			
compr. (séc.)			
50 x 0,25 mg	R/		5,92 €
50 x 0,5 mg	R/		9,63 €
50 x 1 mg	R/		16,62 €
50 x 2 mg	R/		26,10 €

XANAX (Upjohn)

alprazolam			
compr. (séc.)			
50 x 0,25 mg	R/		7,59 €
50 x 0,5 mg	R/		12,35 €
50 x 1 mg	R/		21,32 €
50 x 2 mg	R/		33,27 €
compr. lib. prol. Retard			
30 x 0,5 mg	R/		12,82 €
30 x 1 mg	R/		20,93 €
30 x 2 mg	R/		29,00 €
gts sol.			
20 ml 0,75 mg/1 ml	R/		10,98 €
(1 ml = 30 gouttes = 0,75 mg)			

XANAX (Impexco)

alprazolam			
compr. (séc.)			
50 x 0,25 mg	R/		7,59 €
50 x 0,5 mg	R/		12,35 €
50 x 1 mg	R/		21,32 €
50 x 2 mg	R/		33,27 €
compr. lib. prol. Retard			
30 x 0,5 mg	R/		12,82 €
30 x 1 mg	R/		20,93 €
30 x 2 mg	R/		29,00 €
(importation parallèle)			

XANAX (Pl-Pharma)

alprazolam			
compr. (séc.)			
50 x 0,5 mg	R/		12,35 €
compr. lib. prol. Retard			
30 x 0,5 mg	R/		12,82 €
30 x 1 mg	R/		20,93 €
(importation parallèle)			

Bromazépam

Posol.
anxiété: 4,5 à 18 mg p.j. en 3 prises

BROMAZEPAM EG (EG)

bromazépam			
compr. (séc.)			
60 x 6 mg	R/		10,53 €
60 x 12 mg	R/		18,35 €

BROMAZEPAM SANDOZ (Sandoz)

bromazépam			
compr.			
50 x 3 mg	R/		4,70 €
compr. (séc.)			
50 x 6 mg	R/		5,93 €

LEXOTAN (Eurocept)

bromazépam			
compr. (séc.)			
50 x 3 mg	R/		6,03 €
50 x 6 mg	R/		10,11 €

Brotizolam

Posol.
insomnie: 0,25 mg

LENDORMIN (Boehringer Ingelheim)

brotizolam			
compr. (séc.)			
30 x 0,25 mg	R/		13,77 €

Clobazam

Posol.
anxiété: 20 à 30 mg p.j. en 2 à 3 prises
épilepsie: débuter avec 5 à 15 mg p.j.,
max. 80 mg p.j. en 2 à 3 prises

FRISIUM (Sanofi Belgium)

clobazam			
compr. (séc.)			
50 x 10 mg	R/		11,28 €
50 x 20 mg	R/		19,45 €

Clonazépam

Posol.
épilepsie: 1,5 à 6 mg p.j. en 3 prises

RIVOTRIL (Roche)

clonazépam compr. (séc.) 50 x 0,5 mg	R/	4,12 €
compr. (séc. en 4) 30 x 2 mg	R/	5,78 €
gtts sol. 10 ml 2,5 mg/1 ml (1 ml = 25 gouttes = 2,5 mg)	R/	4,05 €

Clorazépate

Posol.
anxiété: 5 à 30 mg p.j. en 1 à 3 prises

TRANXENE (Sanofi Belgium) Ⓢ

clorazépate, dipotassium compr. pellic. (séc.) 30 x 50 mg	R/	12,80 €
gél. 30 x 5 mg	R/	3,95 €
30 x 10 mg	R/	4,84 €

UNI-TRANXENE (Sanofi Belgium) Ⓢ

clorazépate, dipotassium gél. 30 x 15 mg	R/	7,73 €
--	----	--------

Clotiazépam

Posol.
- anxiété: 10 à 15 mg p.j. en 2 à 3 prises
- insomnie: 10 mg

CLOZAN (Pfizer) Ⓢ

clotiazépam compr. (séc.) 20 x 5 mg	R/	5,60 €
50 x 5 mg	R/	9,65 €
50 x 10 mg	R/	15,62 €

Diazépam

Posol. per os:
anxiété: 5 à 20 mg p.j. en 3 prises

DIAZEPAM EG (EG)

diazépam compr. (séc.) 30 x 10 mg	R/	6,65 €
60 x 10 mg	R/	13,28 €

DIAZEPAM TEVA (Teva)

diazépam compr. 60 x 2 mg	R/	3,48 €
compr. (séc.) 25 x 5 mg	R/	3,69 €
30 x 5 mg	R/	4,80 €
60 x 5 mg	R/	9,60 €
compr. (séc. en 4) 30 x 10 mg	R/	6,65 €
60 x 10 mg	R/	13,15 €

DIAZETOP (Apotex)

diazépam compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/	4,80 €
60 x 5 mg	R/	9,60 €
30 x 10 mg	R/	6,64 €
60 x 10 mg	R/	13,27 €

VALIUM (Roche)

diazépam compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/	5,53 €
30 x 10 mg	R/	7,65 €
sol. inj./perif./instill. i.m./i.v./rect. [amp.] 5 x 10 mg/2 ml	R/	5,99 €

VALIUM (Impexco)

diazépam compr. (séc.) 30 x 10 mg (importation parallèle)	R/	7,65 €
--	----	--------

Flunitrazépam

Posol. – (médicament à déconseiller)

FLUNITRAZEPAM EG (EG)

flunitrazépam compr. (séc.) 10 x 1 mg (assimilé aux stupéfiants)	R/	2,83 €
---	----	--------

Flurazépam

Posol.
insomnie: 13,5 à 27 mg

STAURODORM (Mylan EPD) Ⓢ

flurazépam compr. (séc.) 30 x 27 mg	R/	15,96 €
---	----	---------

Loflazépate d'éthyle

Posol.
anxiété et insomnie: 2 à 4 mg le soir

VICTAN (Sanofi Belgium) Ⓢ

loflazépate d'éthyle compr. pellic. (séc.) 30 x 2 mg	R/	5,75 €
--	----	--------

Loprazolam

Posol.
insomnie: 0,5 à 1 mg

DORMONOCT (Sanofi Belgium) Ⓢ

loprazolam (mésilate) compr. (séc.) 30 x 1 mg	R/	10,84 €
30 x 2 mg	R/	18,23 €

Lorazépam

Posol. per os:
- anxiété: 2 à 3 mg p.j. en 2 à 3 prises
- insomnie: 1 à 2,5 mg

LORAZEPAM EG (EG)

lorazépam compr. (séc.) 60 x 1 mg	R/	4,99 €
60 x 2,5 mg	R/	8,56 €

SERENASE (Almirall)

lorazépam compr. (séc.) 50 x 1 mg	R/	5,07 €
50 x 2,5 mg	R/	8,58 €

TEMESTA (Pfizer)

lorazépam compr. (séc.) 20 x 1 mg	R/	2,11 €
50 x 1 mg	R/	4,38 €
20 x 2,5 mg	R/	3,52 €
50 x 2,5 mg	R/	7,49 €
lyophilisat Expidet 50 x 1 mg	R/	17,33 €
50 x 2,5 mg	R/	25,71 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 10 x 4 mg/1 ml	R/	12,25 €

Lormétazépam

Posol.
insomnie: 1 à 2 mg

LORAMET (Meda Pharma)

lormétazépam compr. (séc.) 30 x 1 mg	R/	7,00 €
30 x 2 mg	R/	10,96 €

LORMETAZEPAM EG (EG)

lormétazépam compr. (séc.) 30 x 1 mg	R/	5,61 €
30 x 2 mg	R/	8,81 €

LORMETAZEPAM SANDOZ (Sandoz)

lormétazépam compr. (séc.) 30 x 1 mg	R/	5,39 €
30 x 2 mg	R/	8,75 €

METATOP (Aurobindo)

lormétazépam compr. (séc.) 20 x 2 mg	R/	6,03 €
30 x 2 mg	R/	8,73 €

NOCTAMID (Bayer)

lormétazépam compr. (séc.) 30 x 2 mg	R/	12,37 €
--	----	---------

NOCTAMID (Impexco)

lormétazépam compr. (séc.) 30 x 2 mg (importation parallèle)	R/	12,37 €
---	----	---------

STILAZE (Takeda)

lormétazépam compr. (séc.) 30 x 2 mg	R/	10,15 €
--	----	---------

Midazolam

Posol.
crises convulsives chez l'enfant: 2,5 à 10 mg par administration, en fonction de l'âge

BUCCOLAM (Takeda)

midazolam (chlorhydrate) sol. bucc. [ser. préremplie]		
4 x 2,5 mg/0,5 ml	R/	111,96 €
4 x 5 mg/1 ml	R/	111,96 €
4 x 7,5 mg/1,5 ml	R/	111,96 €
4 x 10 mg/2 ml	R/	111,96 €

Nitrazépam

Posol.
insomnie: 5 mg

MOGADON (Meda Pharma)

nitrazépam compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/	4,90 €
--	----	--------

Nordazépam

Posol.
anxiété: 5 à 15 mg le soir

CALMDAY (Will-Pharma)

nordazépam compr. enr. 30 x 5 mg	R/	6,32 €
60 x 5 mg	R/	10,56 €

Oxazépam

Posol.
anxiété: 30 à 60 mg p.j. en 2 à 4 prises

OXAZEPAM EG (EG)

oxazépam compr. (séc.) 60 x 15 mg	R/	5,43 €
---	----	--------

Prazépam

Posol.
anxiété: 10 à 60 mg p.j. en 1 à 3 prises

LYSANXIA (Pfizer)

prazépam compr. (séc.) 20 x 10 mg	R/	5,18 €
50 x 10 mg	R/	10,31 €
50 x 20 mg	R/	16,24 €
gts sol. 20 ml 15 mg/1 ml (1 ml = 15 gouttes = 15 mg)	R/	11,83 €

LYSANXIA (Impexco)

prazépam compr. (séc.) 50 x 10 mg (importation parallèle)	R/	10,31 €
--	----	---------

PRAZEPAM EG (EG) 

prazépam		
compr. (séc.)		
20 x 10 mg	R/	4,14 €
60 x 10 mg	R/	10,74 €
60 x 20 mg	R/	16,92 €
gts sol.		
20 ml 15 mg/1 ml	R/	9,46 €
(1 ml = 15 gouttes = 15 mg)		

Triazolam

<i>Posol.</i>
insomnie: 0,125 à 0,25 mg

HALCION (Pfizer)

triazolam		
compr.		
10 x 0,125 mg	R/	5,70 €
compr. (séc.)		
10 x 0,25 mg	R/	7,53 €

10.1.2. MÉDICAMENTS APPARENTS AUX BENZODIAZÉPINES (Z-DRUGS)

Ces médicaments sont chimiquement différents des benzodiazépines mais leur mécanisme d'action est analogue. C'est pourquoi on les appelle également «agonistes des récepteurs non-benzodiazépines». Ils ont une courte durée d'action de 6 à 8 heures et n'ont pas de métabolites actifs.

Positionnement

- Voir 10.1. et *Folia* octobre 2014.
- Ces médicaments, également appelés *Z-drugs*, sont des hypnotiques qui ne sont pas supérieurs aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité et qui ne créent pas moins de dépendance.
- Etant donné leurs effets indésirables, les *Z-drugs*, tout comme les benzodiazépines, n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge de l'insomnie, certainement chez les personnes âgées. La durée de traitement doit être limitée à quelques jours.

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.

Contre-indications

- Myasthénie grave.
 - Insuffisance respiratoire sévère.
 - Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
 - Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Sur le site Web *genesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le zolpidem est considéré comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Ceux des benzodiazépines (voir 10.1.1.), y compris de la tolérance et de la dépendance.

– Aussi parasomnies (entre autres somnambulisme; conduite d'un véhicule, alimentation et actes sexuels pendant le sommeil), amnésie et hallucinations [voir *Folia* de décembre 2019]. Les parasomnies peuvent déjà apparaître à faible dose.

Grossesse et allaitement

- Ces médicaments sont à déconseiller pendant la grossesse. Si une *Z-drug* est néanmoins administrée, elle doit l'être à la dose la plus faible possible et pour une durée aussi limitée que possible.
- Premier trimestre: il n'y a pas de données suggérant un risque accru de malformations congénitales.
- **Période périnatale: dépression respiratoire, syndrome 'floppy-infant' (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (entre autres irritabilité, hypertonie, tremblements, troubles respiratoires, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs importants).**
- Allaitement: l'usage chronique d'hypnotiques, de sédatifs et d'anxiolytiques est à déconseiller; en cas d'utilisation fortuite éventuelle, il convient d'être attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés à boire).

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le zolpidem est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).
- Le zopiclon est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel avec les *Z-drugs* peuvent être dangereux lors de la conduite de véhicules [voir *Folia* d'octobre 2014] ou dans certaines situations à risque, par exemple au travail.

Posologie

- Comme pour les benzodiazépines, il est recommandé chez les personnes âgées de prescrire ces produits à une dose plus faible, souvent à demi-dose.
- Une diminution progressive de la dose est indiquée après un traitement prolongé, comme pour les benzodiazépines (voir 10.1.1., rubrique «*Posologie*»).

Zolpidem

<i>Posol.</i> insomnie: 5 à 10 mg

STILNOCT (Sanofi Belgium)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 10 x 10 mg	R/	5,46 €
30 x 10 mg	R/	14,89 €

ZOLPEDUJAR (Meda Pharma)

zolpidem, hémitartrate compr. subling. 30 x 5 mg	R/	6,45 €
30 x 10 mg	R/	10,89 €

ZOLPIDEM EG (EG)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 30 x 10 mg	R/	12,92 €
---	----	---------

ZOLPIDEM MYLAN (Mylan)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 30 x 10 mg	R/	10,47 €
---	----	---------

ZOLPIDEM SANDOZ (Sandoz)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 10 x 10 mg	R/	4,31 €
30 x 10 mg	R/	12,92 €

ZOLPIDEM SANDOZ (Impexco)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 30 x 10 mg (importation parallèle)	R/	9,85 €
--	----	--------

ZOLPIDEM TEVA (Teva)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 30 x 10 mg	R/	10,34 €
---	----	---------

ZOLPITOP (Apotex)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 30 x 10 mg	R/	9,75 €
---	----	--------

Zopiclone

<i>Posol.</i> insomnie: 3,75 à 7,5 mg
--

IMOVANE (Meda Pharma) 

zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/	17,71 €
---	----	---------

ZOPICLONE EG (EG) 

zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/	13,31 €
---	----	---------

ZOPICLONE MYLAN (Mylan) 

zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/	9,32 €
---	----	--------

ZOPICLONE TEVA (Teva) 

zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/	10,89 €
---	----	---------

10.1.3. MÉLATONINE**Positionnement**

– Voir 10.1. et Folia de janvier 2014.
– La place de la mélatonine dans les troubles du sommeil n'est pas suffisamment étayée par des études contrôlées. Quelques études randomisées ont été effectuées avec la préparation à libération prolongée chez des personnes âgées de plus de 55 ans.
– Quelques études avec des préparations à libération normale (non modifiée) montrent un effet favorable sur la fatigue et l'agitation en cas de décalage horaire. Un effet favorable limité a aussi été constaté en cas d'insomnie dans le cadre d'un régime de travail à horaire décalé.
– Il existe très peu de données sur le profil d'efficacité et d'innocuité à long terme de la mélatonine, ce qui s'explique en partie par l'absence d'un système de pharmacovigilance pour les nombreux compléments alimentaires à base de mélatonine qui sont disponibles sur le marché.

Indications (synthèse du RCP)

– Préparation à libération prolongée: insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.
– Préparation à libération normale: syndrome du décalage horaire chez l'adulte.

Effets indésirables

– Hyperactivité psychomotrice, cauchemars, vertiges, somnolence excessive, hypertension, douleurs abdominales [voir Folia d'avril 2019].
– La mélatonine peut augmenter la fréquence des convulsions chez les patients épileptiques.
– Des cas d'exacerbation de maladie auto-immune ont été rapportés chez des patients sous mélatonine.
– Il n'est pas clair s'il existe une tolérance aux effets de la mélatonine.

Grossesse et allaitement

– La mélatonine est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement vu les incertitudes en ce qui concerne son innocuité.

Interactions

– Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
– La mélatonine est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Préparation à libération normale: à prendre en dehors des repas (minimum 2 heures avant ou après les repas, 3 heures chez les patients diabétiques).

Posol.

- insomnie: préparation à lib. prolongée, 2 mg
- décalage horaire: forme à lib. normale, 1 compr. p.j. pendant max. 5 jours, à l'arrivée à destination à l'heure habituelle du coucher (pas avant 20h00 ni après 04h00, heure locale)

CIRCADIN (Takeda)

mélatonine
compr. lib. prol. R/ 17,90 €
21 x 2 mg

MELATONINE PHARMA NORD (Pharma Nord)

mélatonine
compr. pellic. 19,96 €
30 x 3 mg

10.1.4. MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES**Positionnement**

– Voir 10.1.

Effets indésirables

– Il n'existe que très peu de données concernant le profil d'innocuité de ces médicaments.

– Lavande et valériane: troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

– Les médicaments mentionnés ci-dessous sont à éviter pendant la grossesse étant donné les incertitudes quant à leur innocuité.

Interactions

– Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Valériane*Posol.*

insomnie: 450 mg à 1 g

DORMIPLANT MONO (Schwabe)

Valeriana officinalis (extrait sec)
compr. enr. 9,99 €
20 x 500 mg 11,35 €
40 x 500 mg

RELAXINE (Trenker)

Valeriana officinalis (extrait sec)
compr. pellic. 11,77 €
30 x 500 mg 19,90 €
60 x 500 mg

SEDISTRESS SLEEP (Tilman)

Valeriana officinalis (extrait sec)
compr. pellic. 10,50 €
28 x 500 mg 17,40 €
56 x 500 mg

VALDISPERT (Vemediä)

Valeriana officinalis (extrait sec)
compr. enr. Relax 13,50 €
50 x 125 mg
compr. enr. Bedtime 15,90 €
40 x 450 mg

Associations à base de valériane*CALMIPLANT (Schwabe)*

Melissa officinalis (extrait sec) 80 mg
Valeriana officinalis (extrait sec) 160 mg
compr. enr. 13,13 €
40

VALDISPERT SLEEP (Vemediä)


Valeriana officinalis (extrait sec) 125 mg
Passiflora incarnata (extrait sec) 250 mg
compr. enr. 15,90 €
40

Autres préparations à base de plantes*AUBELINE (Arkopharma)*

Crataegus monogyna/laevigata (poudre)
gél. 10,25 €
45 x 350 mg 24,54 €
150 x 350 mg

LASEAXAN (Schwabe)

Lavandula angustifolia (huile)
caps. molle 19,96 €
28 x 80 mg

RODIZEN (Schwabe) 

Rhodiola rosea (extrait sec)
compr. pellic. 14,50 €
30 x 200 mg 27,58 €
60 x 200 mg

SEDISTRESS (Tilman)

Passiflora incarnata (extrait sec)
compr. enr. 14,50 €
42 x 200 mg 26,50 €
98 x 200 mg
gél. 12,99 €
50 x 100 mg 20,35 €
100 x 100 mg

10.2. Antipsychotiques

Pour tous les antipsychotiques, tant leurs propriétés thérapeutiques que leurs effets indésirables peuvent s'expliquer en grande partie par leur effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques.

Les antipsychotiques (neuroleptiques) ont été classés comme suit :

- les phénothiazines et les thioxanthènes
- les butyrophénones et les diphénylpipéridines
- les benzamides
- les antipsychotiques atypiques.

Positionnement

– Des facteurs tels que la réponse individuelle, les effets indésirables, l'observance du traitement et le coût ont un rôle important dans le choix de l'antipsychotique. Les antipsychotiques diffèrent entre eux en ce qui concerne l'efficacité (effets sur les symptômes positifs, négatifs ou dépressifs de la schizophrénie), et le profil de risque (effets extrapyramidaux et anticholinergiques, prise de poids, sédation).

– Il n'existe pas de critères bien définis pour distinguer les antipsychotiques dits «classiques» des antipsychotiques dits «atypiques», qui ne forment pas un groupe homogène (voir 10.2.4.). Selon certains, cette subdivision devrait être abandonnée. L'efficacité et les effets indésirables des antipsychotiques classiques à faible dose sont comparables à ceux des antipsychotiques atypiques, mais ces derniers causent toutefois moins d'effets extrapyramidaux.

– Schizophrénie

- Voir *Folia de mars 2013*.

- Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et le traitement d'entretien diminue le risque de récurrences.

- Tous les antipsychotiques ont un effet sur les symptômes positifs de la schizophrénie (entre autres idées délirantes, hallucinations, confusion au niveau comportemental et cognitif). Des questions subsistent quant à l'effet des antipsychotiques sur les symptômes négatifs (apathie, isolement), sur le fonctionnement social et sur les troubles cognitifs. La clozapine pourrait avoir un bénéfice en termes de symptômes négatifs, mais en raison de sa toxicité hématologique, elle doit être réservée aux cas de schizophrénie réfractaire.

– Confusion aiguë en dehors du contexte de la démence

- Voir *Folia de juin 2007*.

- En présence d'une confusion aiguë, il convient de rechercher d'abord le facteur qui pourrait en être la cause.

- En cas de confusion aiguë avec agitation en dehors du contexte de la démence, nécessitant un traitement sédatif médicamenteux, une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire est souvent privilégiée, telle que le lorazépam, même s'il existe très peu d'études à ce sujet. Dans un contexte psychotique ou en cas de délire, il est préférable d'utiliser un antipsychotique.

– Troubles du comportement dans la démence:

- Voir *Folia de juin 2007* et *Fiche de transparence «Démence»*.

- En présence de troubles du comportement dans la démence, il convient de rechercher d'abord le facteur qui pourrait en être la cause, souvent un facteur réversible tel que la constipation, une infection, la médication concomitante.

- En cas de troubles du comportement chez les patients atteints de démence, il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antipsychotiques, même en présence d'une composante psychotique. Chez les patients atteints de démence, un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de décès brutal a été constaté avec les différentes classes d'antipsychotiques [voir *Folia juin 2009*]. Si ces médicaments sont quand même utilisés, la durée du traitement doit être la plus courte possible et la dose la plus faible possible, et il convient d'évaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement. Lors de l'instauration du traitement, il convient de prévoir, dans les 3 mois, une date pour l'arrêt de l'antipsychotique. En cas d'amélioration des troubles du comportement, il convient d'arrêter progressivement l'antipsychotique.

– *Confusion aiguë et psychose associée à la maladie de Parkinson*: la place des antipsychotiques est limitée et il y a un risque d'aggravation du parkinsonisme. Il convient d'abord de réévaluer le traitement antiparkinsonien. Lorsqu'un antipsy-

chotique s'avère quand même nécessaire, on utilise de préférence la clozapine (à condition que les précautions nécessaires soient prises).

- Sevrage éthylique aigu: les antipsychotiques peuvent avoir une place (voir 10.5.1.).
- Troubles bipolaires: voir 10.3.7.
- Dépression: l'utilisation d'antipsychotiques comme traitement adjuvant est controversée et est en tout cas déconseillée en première ligne (voir 10.3.).
- Insomnie et anxiété: les antipsychotiques ne sont pas indiqués en dehors du contexte de psychose.
- Troubles de la personnalité: l'utilisation des antipsychotiques est à déconseiller (non mentionné comme indication dans les RCP).
- Certains antipsychotiques sont également prescrits comme antiémétiques, en cas de hoquet persistant, dans la chorée de Huntington et dans le syndrome de Gilles de la Tourette [voir *Folia juillet 2011*].

Indications (synthèse du RCP)

- Psychoses telles que la schizophrénie, et certains autres syndromes comportant hallucinations, délire et agitation psychomotrice.
- Agressivité et agitation sévère, p.ex. dans la démence.
- Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires.

Contre-indications

- Troubles de la conscience, coma.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*), en particulier en cas d'usage parentéral et à doses élevées, surtout pour les antipsychotiques suivants: droperidol, lévomépromazine, pimozide, sertindole, sulpiride et doses élevées d'halopéridol.

Effets indésirables

- Sédation, hypotension orthostatique, chutes et troubles sexuels.
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme; ils sont dose-dépendants.
 - Dystonie: plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.
 - Parkinsonisme: plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
 - Mesures en cas de symptômes précoces: arrêt du traitement ou réduction de la posologie, ou éventuellement prise unique ou momentanée d'un anticholinergique. L'acathisie est souvent peu influencée par la prise d'un anticholinergique. L'utilisation chronique d'anticholinergiques pourrait provoquer ou aggraver une dyskinésie tardive. En Belgique, on ne dispose pas d'anticholinergique à usage parentéral dans la dystonie aiguë.
- Dyskinésies tardives, parfois irréversibles, en cas d'utilisation chronique.
 - Elles se manifestent surtout par des mouvements orofaciaux et axiaux involontaires.
 - Elles surviennent avec tous les antipsychotiques, surtout à doses élevées, mais le risque est le plus faible pour la clozapine, et probablement aussi pour les autres antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Diminution du seuil convulsif: surtout avec la clozapine.
- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme chez les hommes et les femmes avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- Effets indésirables métaboliques tels que prise de poids, hyperglycémie et dyslipidémie, en cas de prise chronique de tout antipsychotique mais surtout de clozapine et d'olanzapine (voir rubrique «Précautions particulières»).
- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (surtout avec la clozapine et l'olanzapine).
- Effets indésirables anticholinergiques, surtout avec les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide et la rispéridone (voir *Intro.6.2.3.*).
- **Augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux et mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence (voir la rubrique «Positionnement»)** en cas de traitement de plus de 3 mois.
- Détérioration cognitive en cas d'utilisation prolongée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- **Risque de mort subite cardiaque: probablement suite à des arythmies ventriculaires provoquées par un allongement de l'intervalle QT.** Un allon-

gement de l'intervalle QT est décrit avec plusieurs antipsychotiques, surtout le dropréridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindole, le sulpiride et l'halopéridol à doses élevées. Des torsades de pointes peuvent survenir, surtout en cas d'usage parentéral et de doses élevées, notamment en présence de facteurs de risque (pour ces facteurs de risque, voir *Intro.6.2.2.*).

– **Syndrome malin des antipsychotiques** (appelé auparavant syndrome malin des neuroleptiques) (voir *Intro.6.2.5.*).

– **En cas d'usage parentéral: dépression cardio-respiratoire pouvant être fatale.** Un monitoring des paramètres vitaux est indiqué.

Grossesse et allaitement

– Le fait de ne pas traiter les symptômes psychotiques sévères pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant; il convient cependant d'éviter autant que possible l'utilisation d'antipsychotiques pendant toute la durée de la grossesse.

– Premier trimestre: certains antipsychotiques (halopéridol, aripiprazole, olanzapine, quétiapine) bénéficient d'un long recul d'utilisation, sans effet tératogène avéré. Les données sur les autres médicaments ne sont pas suffisantes pour en évaluer les risques.

– Troisième trimestre et période d'allaitement: l'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de symptômes extrapyramidaux, de sédation et, surtout avec les phénothiazines, d'effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire).

Interactions

– Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

– Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

– Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprocinétiques ou aux inhibiteurs des cholinestérases.

– Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité en cas d'association au lithium.

– Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments provoquant des convulsions (voir *Intro.6.2.8.*).

– Diminution de l'effet de la lévopoda et des agonistes dopaminergiques.

– Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases.

Précautions particulières

– En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).

– La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.

– En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Administration et posologie

– La dose doit rester la plus faible possible, et la durée de traitement doit être la plus courte possible, surtout chez les personnes âgées.

– La posologie est donnée ici à titre indicatif et doit être adaptée individuellement, en se basant sur la réponse clinique, l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux et le degré de sédation.

– Chez les personnes âgées, il est souvent conseillé de débiter par des doses plus faibles que la plus faible dose recommandée dans le RCP.

– Dans le traitement de longue durée, il convient de rechercher la dose minimale efficace pour réduire les risques de dyskinésies tardives.

– L'administration intramusculaire de préparations dépôt (mentionnées au niveau des spécialités comme «à libération prolongée») favorise l'observance thérapeutique en cas de traitement chronique, mais peut poser des problèmes en cas d'effets indésirables sévères [voir *Folia de mars 2013* et *Folia de novembre 2018*].

10.2.1. PHÉNOTHIAZINES ET THIOXANTHÈNES

Les phénothiazines et les thioxanthènes se ressemblent fort d'un point de vue pharmacodynamique et thérapeutique. La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

Positionnement

– Voir 10.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir 10.2.

Contre-indications

– Voir 10.2.
– Tumeurs dépendantes de la prolactine.
– Ceux des anticholinergiques.

Effets indésirables

– Voir 10.2.; une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes.
– Hypersensibilité (rare): leucopénie le plus souvent réversible, hépatite cholestatique ou dermatose allergique.
– Pigmentation cutanée et photosensibilité.
– Effets anticholinergiques plus marqués pour certaines phénothiazines (voir Intro.6.2.3.).

Grossesse et allaitement

– Voir 10.2.

Interactions

– Voir 10.2.

10.2.1.1. Phénothiazines

Lévomépromazine

Posol. 50 à 250 mg p.j. en 2 à 4 prises

NOZINAN (Sanofi Belgium)

lévomépromazine (maléate)
compr. (sec.)
20 x 25 mg R/b O 5,99 €
20 x 100 mg R/b O 7,54 €

Prothipendyl

Posol. 120 à 320 mg p.j. en 3 à 4 prises

DOMINAL (Meda Pharma)

prothipendyl, chlorhydrate
compr. pellic. (sec.) Forte
50 x 80 mg R/b O 10,81 €

10.2.1.2. Thioxanthènes

Flupentixol

Posol.
– per os: 5 à 20 mg p.j. en 2 à 3 prises
– préparation i.m. à lib. prolongée: 20 à 40 mg toutes les 2 à 4 semaines

FLUANXOL (Lundbeck)

flupentixol (dichlorhydrate)
compr. pellic.
50 x 1 mg R/b O 7,56 €
flupentixol, décanoate
sol. inj. lib. prol. i.m. Depot [amp.]
1 x 20 mg/1 ml R/b O 7,31 €
1 x 100 mg/1 ml R/b O 13,28 €

Zuclopenthixol

Posol.
– per os: 10 à 75 mg p.j. en 1 à plusieurs prises
– préparation i.m. à lib. prolongée: 200 mg toutes les 2 à 4 semaines

CLOPIXOL (Lundbeck)

zuclopenthixol (dichlorhydrate)
compr. pellic.
100 x 2 mg R/b O 6,85 €
100 x 10 mg R/b O 12,99 €
100 x 25 mg R/b O 21,07 €
gts sol.
20 ml 20 mg/1 ml R/b O 10,01 €
(1 ml = 20 gouttes = 20 mg)
zuclopenthixol, acétate
sol. inj. i.m. Acutard [amp.]
1 x 50 mg/1 ml R/ 14,19 €
zuclopenthixol, décanoate
sol. inj. lib. prol. i.m. Depot [amp.]
1 x 200 mg/1 ml R/b O 8,46 €

10.2.1.3. Clotiapine

Posol. per os: 20 à 160 mg p.j. en 1 à 3 prises

ETUMINE (Juvive)

clotiapine
compr. (sec.)
30 x 40 mg R/b O 8,18 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]
10 x 40 mg/4 ml R/ 14,32 €

10.2.1.4. Thioxanthène + antidépresseur

Cette association fixe a comme indication la dépression mais elle est souvent utilisée *off label* comme sédatif, ou proposée sans arguments en cas de plaintes somatiques sans explication médicale. Elle est à déconseiller. Le mélitracène (un antidépresseur tricyclique) est sous-dosé comme antidépresseur. Il faut tenir compte des effets indésirables (surtout de la sédation et des dystonies aiguës et tardives) et des interactions des deux composants.

DEANXIT (Lundbeck)

mélitracène (chlorhydrate) 10 mg flupentixol (dichlorhydrate) 0,5 mg compr. pellic. 30	R/	6,22 €
---	----	--------

Posol. – (médicament à déconseiller)

10.2.2. BUTYROPHÉNONES ET DIPHÉNYLPIPÉRIDINES**Positionnement**

– Voir 10.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir 10.2.

Contre-indications

– Voir 10.2.

Effets indésirables

– Voir 10.2.; ces médicaments entraînent moins de sédation et d'hypotension orthostatique que les phénothiazines; les effets extrapyramidaux sont fréquents.

Grossesse et allaitement, précautions particulières, administration et posologie

– Voir 10.2.

Interactions

– Voir 10.2.

– L'halopéridol est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le pimozide et le dropéridol sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); le dropéridol est de plus un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

10.2.2.1. Butyrophénonés**Brompéridol**

Posol. per os: 1 à 15 mg p.j. en 1 prise

IMPROMEN (Eumedica)

brompéridol gts sol. 30 ml 2 mg/1 ml (1 ml = 20 gouttes = 2 mg)	R/b ○	8,79 €
--	-------	--------

Dropéridol**DEHYDROBENZPERIDOL (Prostrakan) ⚠**

dropéridol sol. inj. i.v. [amp.] 10 x 1,25 mg/2,5 ml	U.H.	[39 €]
sol. inj. i.m. [amp.] 10 x 5 mg/2 ml	R/	55,67 €

Halopéridol**Posol.**

– per os: 1 à 10 mg p.j. en 2 prises;
max. 5 mg p.j. chez les personnes âgées
– *préparation i.m. à lib. prolongée*: 50 à 300 mg toutes les 4 semaines

HALDOL (Janssen-Cilag) ⚠

halopéridol compr. (séc.) 25 x 5 mg	R/b ○	10,78 €
gts sol. 30 ml 2 mg/1 ml (1 ml = 20 gouttes = 2 mg)	R/b ○	7,45 €
sol. inj. i.m. [amp.] 5 x 5 mg/1 ml	R/b ○	7,82 €
halopéridol (décanoate) sol. inj. lib. prol. i.m. Decanoas [amp.] 1 x 100 mg/1 ml	R/b ○	15,47 €
sol. inj. lib. prol. i.m. Decanoas [amp., 50 mg/1 ml]		
1 x 50 mg/1 ml	R/b ○	11,40 €
1 x 150 mg/3 ml	R/b ○	20,81 €

Pipampérone

Posol. 40 à 120 mg p.j. en 2 prises

DIPIPERON (Eumedica)

pipampérone (chlorhydrate) compr. (séc.) 20 x 40 mg	R/b ○	6,51 €
60 x 40 mg	R/b ○	8,81 €
gts sol. 60 ml 40 mg/1 ml (1 ml = 20 gouttes = 40 mg)	R/b ○	8,51 €

10.2.2.2. Diphénylpipéridines**Fluspirilène**

Posol. 1 à 10 mg par semaine

La spécialité Imap® n'est plus commercialisée depuis octobre 2020.

Pimozide

Posol. 2 à 12 mg p.j. en 1 prise

ORAP (Eumedica)

pimozide compr. 75 x 1 mg	R/b ○	11,36 €
compr. (séc.) Forte 20 x 4 mg	R/b ○	11,36 €

10.2.3. BENZAMIDES**Positionnement**

– Voir 10.2.

– Le sulpiride à faible dose est proposé, sans beaucoup d'arguments, dans les dépressions et l'anxiété, et est proposé sans arguments en cas de plaintes somatiques sans explication médicale (indication non reprise dans le RCP). A doses élevées, il peut être utilisé dans

la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques.

– L'amisulpride, apparenté au sulpiride, est utilisé dans la schizophrénie.

– Le tiapride est parfois utilisé, sans beaucoup de preuves, dans les états d'agitation psychomotrice lors d'un sevrage alcoolique et dans la chorée de Huntington.

– Le métoclopramide, une benzamide, n'exerce pas d'effet antipsychotique mais présente toutefois certains effets indésirables des antipsychotiques; il est repris avec les antiémétiques (voir 3.4.).

Indications (synthèse du RCP)

– Voir 10.2.

Contre-indications

– Voir 10.2.

– Tumeurs dépendantes de la prolactine.

Effets indésirables

– Voir 10.2.; surtout des effets extrapyramidaux et endocriniens (hyperprolactinémie avec gynécomastie et aménorrhée).

Grossesse et allaitement, précautions particulières, interactions, administration et posologie

– Voir 10.2.

Interactions

– Voir 10.2.

Amisulpride

Posol. 50 à 800 mg p.j. en 1 à 2 prises

AMISULPRIDE EG (EG)

amisulpride			
compr. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	10,63 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	14,18 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	28,37 €
150 x 100 mg	R/b	⊖	51,19 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	28,37 €
150 x 200 mg	R/b	⊖	95,09 €
compr. pellic. (séc.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	82,78 €
150 x 400 mg	R/b	⊖	159,50 €

SOLIAN (Sanofi Belgium)

amisulpride			
compr.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	10,55 €
compr. (séc.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	28,06 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	28,06 €
120 x 200 mg	R/b	⊖	81,72 €
compr. pellic. (séc.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	81,72 €
sol.			
60 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	28,06 €

SOLIAN (Impexco)

amisulpride			
compr. (séc.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	27,57 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	27,57 €
120 x 200 mg	R/b	⊖	80,13 €
compr. pellic. (séc.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	80,14 €
(importation parallèle)			

Sulpiride

Posol. per os: 150 à 600 mg p.j. en 3 prises

DOGMATIL (Sanofi Belgium)

sulpiride			
compr. (séc. en 4)			
12 x 200 mg	R/b	⊖	8,18 €
gél.			
30 x 50 mg	R/		8,65 €
sol. inj. i.m. [amp.]			
6 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	6,67 €

SULPIRIDE EG (EG)

sulpiride			
compr. (séc.)			
12 x 200 mg	R/b	⊖	7,47 €
36 x 200 mg	R/b	⊖	11,84 €

Tiapride

TIAPRIDAL (Sanofi Belgium)

tiapride (chlorhydrate)			
compr. sol. (séc.)			
20 x 100 mg	R/b	⊖	9,81 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	17,03 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]			
12 x 100 mg/2 ml	U.H.		[3 €]

10.2.4. ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Positionnement

– Voir 10.2.

– L'aripiprazole, l'asénapine, la cariprazine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole sont souvent appelés antipsychotiques «atypiques». L'amisulpride (voir 10.2.3.) est également souvent repris dans ce groupe. Les antipsychotiques atypiques ne forment pas un groupe homogène, ni en ce qui concerne leur profil pharmacologique, leur efficacité ou leurs effets indésirables.

– Etant donné ses effets indésirables hématologiques et cardiaques, la clozapine ne peut être utilisée que chez les patients qui ne répondent pas aux autres antipsychotiques et en cas de confusion aiguë associée à la maladie de Parkinson. Le traitement doit être instauré en milieu spécialisé et suivi de près.

– La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et présente le même rapport bénéfice/risque [voir Folia de janvier 2015].

– Le sertindole n'est pas un antipsychotique de premier choix, le risque d'allongement de l'intervalle QT étant plus élevé qu'avec d'autres antipsychotiques.

– Certains antipsychotiques atypiques sont aussi utilisés, le plus souvent *off label*, en cas d'agitation et d'agressivité dans le cadre d'une démence (voir 10.2.). Il n'est pas prouvé qu'ils soient plus efficaces ou plus sûrs que les antipsychotiques classiques.

– Pour l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, les épisodes maniaques des troubles bipolaires sont également mentionnés comme indication dans le RCP (voir *Folia de février 2014*); pour l'asénapine, c'est la seule indication dans le RCP (voir 10.3.7.). L'aripiprazole est également utilisée comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences d'épisodes maniaques.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir 10.2.

Contre-indications

– Voir 10.2.

– Clozapine (**médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite**): également cardiopathie, neutropénie, agranulocytose, dépression médullaire, psychose alcoolique ou toxique, épilepsie non contrôlée; insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique aiguë, insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Olanzapine sous forme de préparation dépôt (mentionnée au niveau de la spécialité comme «à libération prolongée»): aussi cardiopathie ischémique, arythmies, hypotension; insuffisance rénale sévère (RCP).

– Sertindole: insuffisance hépatique sévère (RCP); hypokaliémie ou hypomagnésémie; insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, arythmies ou bradycardie; allongement de l'intervalle QT.

Effets indésirables

– Voir 10.2.

– Effets indésirables métaboliques très fréquents: prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie; hyperglycémie survenant plus fréquemment avec la clozapine et l'olanzapine qu'avec les autres antipsychotiques.

– Aripiprazole: rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, boulimie).

– Cariprazine: aussi troubles visuels (cataracte) et gastro-intestinaux. L'aka-

thie semble survenir plus fréquemment qu'avec d'autres antipsychotiques.

– Clozapine (**médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite**): de plus, agranulocytose; effets anticholinergiques (Intro.6.2.3.).

– La clozapine (et rarement la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone): myocardite (**au cours des premières semaines de traitement**) et cardiomyopathie.

– Olanzapine à libération prolongée: réaction après injection avec sédation (allant d'une sédation légère au coma), délires, symptômes extrapyramidaux, discours incohérent, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsions. Une surveillance est recommandée pendant 3 heures après l'injection [voir *Folia novembre 2018*].

– Quétiapine et clozapine: aussi colite ischémique.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.2.

Interactions

– Voir 10.2.

– Clozapine: risque accru de dépression médullaire en association à d'autres médicaments déprimant la moelle osseuse; risque accru d'hypotension orthostatique en cas de prise d'alcool.

– L'asénapine est un substrat du CYP1A2, et un inhibiteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– L'aripiprazole et le sertindole sont des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La cariprazine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– La clozapine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– L'olanzapine est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La palipéridone est un substrat du CYP2D6 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– La quétiapine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La rispéridone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4, et un substrat de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Clozapine: contrôler régulièrement la formule sanguine (une fois par semaine en début de traitement) et l'ECG.

– Sertindole: une surveillance ECG est nécessaire avant et pendant le traitement.

Aripiprazole

Posol.
- per os: 10 à 30 mg p.j. en 1 prise
- préparation i.m. à lib. prolongée:
400 mg une fois par mois

ABILIFY (Otsuka)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,69 €
sirop sol.			
150 ml 1 mg/1 ml	R/		99,24 €
sol. inj. i.m. [flac.]			
1 x 9,75 mg/1,3 ml	R/b	○	7,43 €
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. Maintena			
400 mg + 2 ml solv.	R/b!	○	198,25 €
			[2x flac.]

ABILIFY (Abacus)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,77 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
(distribution parallèle)			

ABILIFY (Pi-Pharma)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,69 €
(distribution parallèle)			

ARIPIPRAZOLE EG (EG)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,75 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,75 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,66 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,79 €

ARIPIPRAZOLE SANDOZ (Sandoz)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,75 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,75 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,66 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,80 €

ARIPIPRAZOLE SANDOZ (Impexco)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,75 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,75 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,80 €
(distribution parallèle)			

ARIPIPRAZOLE TEVA (Teva) ▽

aripiprazole			
compr. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	56,99 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	143,87 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	56,99 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	143,87 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,46 €

ARIPIPRAZOL KRKA (KRKA)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,09 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,09 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,70 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,80 €

ARIPIPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

aripiprazole			
compr. orodisp.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,09 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	146,83 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,09 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,70 €

Asénapine

Posol. épisodes maniaques dans les troubles bipolaires: 10 à 20 mg p.j. en 2 prises

SYCREST (Lundbeck)

asénapine (maléate)			
compr. subling.			
60 x 5 mg	R/b	○	98,55 €
60 x 10 mg	R/b	○	98,55 €

Cariprazine

Posol. dose initiale 1,5 mg p.j. en 1 prise, max. 6 mg p.j.

REAGILA (Recordati) ▼

cariprazine (chlorhydrate)			
gél.			
28 x 1,5 mg	R/		76,98 €
28 x 3 mg	R/		103,69 €
28 x 4,5 mg	R/		103,69 €
28 x 6 mg	R/		103,69 €

Clozapine

CLOZAPINE SANDOZ (Sandoz) ☿

clozapine			
compr. (séc.)			
30 x 25 mg	R/b	⊖	6,05 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	8,15 €
compr. (séc. en 4)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,00 €

LEPONEX (Mylan EPD) ☿

clozapine			
compr. (séc.)			
30 x 25 mg	R/b	○	7,24 €
30 x 100 mg	R/b	○	14,53 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	29,98 €

Olanzapine

Posol.
 - per os: 5 à 20 mg p.j. en 1 prise
 - préparation i.m. à lib. prolongée:
 150 à 300 mg toutes les 2 semaines
 ou 300 à 405 mg toutes les 4 semaines

OLANZAPINE APOTEX (Apotex) 


olanzapine			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,89 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	37,46 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	26,54 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,51 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	45,01 €
compr. orodisp.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,89 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	37,46 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,51 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	45,01 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	83,51 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	204,16 €

OLANZAPINE EG (EG) 

olanzapine			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
98 x 7,5 mg	R/b	⊖	107,29 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €
compr. orodisp. Instant			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,41 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	87,76 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €

OLANZAPINE EG (PI-Pharma) 

olanzapine			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,41 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
98 x 7,5 mg	R/b	⊖	107,29 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	87,75 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €
(importation parallèle)			

OLANZAPINE SANDOZ (Sandoz) 


olanzapine			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,39 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
compr. pellic.			
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
98 x 7,5 mg	R/b	⊖	107,28 €
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	87,74 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €
compr. orodisp.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,39 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €

OLANZAPINE SANDOZ (Impexco) 


olanzapine			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,39 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	87,74 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €
(importation parallèle)			

OLANZAPINE TEVA (Teva) 


olanzapine			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,98 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	37,55 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	26,60 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,60 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	45,09 €

ZALASTA (KRKA) 


olanzapine			
compr.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,89 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,51 €
compr. orodisp.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,89 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,51 €

ZYPADHERA (Eli Lilly) ▽ 

olanzapine (pamoate)			
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. [2x flac.]			
1 x 210 mg + 3 ml solv.			
	R/b!	○	112,56 €
1 x 300 mg + 3 ml solv.			
	R/b!	○	159,98 €
1 x 405 mg + 3 ml solv.			
	R/b!	○	215,54 €

ZYPREXA (Eli Lilly) 

olanzapine			
compr. enr.			
28 x 5 mg	R/		28,97 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
28 x 10 mg	R/		47,75 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	46,57 €
compr. orodisp. Velotab			
28 x 5 mg	R/		28,97 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
28 x 10 mg	R/		47,75 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	46,57 €
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]			
1 x 10 mg			
	R/		26,10 €

ZYPREXA (PI-Pharma) 


olanzapine			
compr. enr.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	46,57 €
compr. orodisp. Velotab			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	46,57 €
(distribution parallèle)			

Palipéridone

Posol.
 - per os: 3 à 12 mg p.j. en 1 prise
 - préparation i.m. à lib. prolongée: 25 à
 150 mg une fois par mois ou 175 à
 525 mg tous les 3 mois

INVEGA (Janssen-Cilag) 

palipéridone			
compr. lib. prol.			
28 x 3 mg	R/b	⊖	47,88 €
56 x 3 mg	R/b	⊖	88,54 €
28 x 6 mg	R/b	⊖	51,24 €
56 x 6 mg	R/b	⊖	94,97 €
28 x 9 mg	R/b	⊖	51,24 €
56 x 9 mg	R/b	⊖	94,97 €

INVEGA (Abacus) 

palipéridone		
compr. lib. prol.		
56 x 6 mg	R/	97,55 €
56 x 9 mg	R/	97,55 €
(distribution parallèle)		

INVEGA (PI-Pharma) 

palipéridone		
compr. lib. prol.		
56 x 3 mg	R/b ⊕	88,54 €
56 x 6 mg	R/b ⊕	94,97 €
56 x 9 mg	R/b ⊕	94,97 €
(distribution parallèle)		

PALIPERIDONE TEVA (Teva) 

palipéridone		
compr. lib. prol.		
28 x 3 mg	R/b ⊕	47,88 €
56 x 3 mg	R/b ⊕	88,55 €
112 x 3 mg	R/b ⊕	135,91 €
28 x 6 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 6 mg	R/b ⊕	94,98 €
112 x 6 mg	R/b ⊕	146,21 €
28 x 9 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 9 mg	R/b ⊕	94,98 €
112 x 9 mg	R/b ⊕	146,21 €

PALIPERIDON KRKA (KRKA) 


palipéridone		
compr. lib. prol.		
28 x 3 mg	R/b ⊕	47,88 €
56 x 3 mg	R/b ⊕	88,55 €
28 x 6 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 6 mg	R/b ⊕	94,98 €
28 x 9 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 9 mg	R/b ⊕	94,98 €

PALIPERIDON SANDOZ (Sandoz) 

palipéridone		
compr. lib. prol.		
28 x 3 mg	R/b ⊕	47,88 €
56 x 3 mg	R/b ⊕	88,55 €
28 x 6 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 6 mg	R/b ⊕	94,98 €
28 x 9 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 9 mg	R/b ⊕	94,98 €

TREVICTA (Janssen-Cilag) 

palipéridone (palmitate)		
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie]		
1 x 175 mg/0,875 ml	R/b! ⊕	530,89 €
1 x 263 mg/1,315 ml	R/b! ⊕	700,79 €
1 x 350 mg/1,75 ml	R/b! ⊕	841,70 €
1 x 525 mg/2,625 ml	R/b! ⊕	1.222,10 €

XEPLION (Janssen-Cilag) 

palipéridone (palmitate)		
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie]		
1 x 25 mg/0,25 ml	R/b! ⊕	100,70 €
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b! ⊕	186,06 €
1 x 75 mg/0,75 ml	R/b! ⊕	243,59 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ⊕	291,29 €
1 x 150 mg/1,5 ml	R/b! ⊕	420,06 €

phase I

palipéridone (palmitate) 150 mg/1,5 ml
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie] (1)

phase II

palipéridone (palmitate) 100 mg/1 ml
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie] (1)
2 (1+1) R/b! ⊕ 701,73 €

Quétiapine

Posol. 200 à 800 mg p.j. en 2 prises (en 1 prise pour lib. prolongée)

QUETIAPINE APOTEX (Apotex)

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
60 x 100 mg	R/b ⊕	31,21 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	34,99 €
100 x 200 mg	R/b ⊕	64,73 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	94,94 €

QUETIAPINE EG (EG) ▽

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
100 x 25 mg	R/b ⊕	15,24 €
compr. pellic. (séc.)		
30 x 100 mg	R/b ⊕	17,82 €
180 x 100 mg	R/b ⊕	66,55 €
compr. pellic.		
60 x 200 mg	R/b ⊕	35,05 €
180 x 200 mg	R/b ⊕	151,09 €
compr. pellic. (séc.)		
60 x 300 mg	R/b ⊕	35,05 €
180 x 300 mg	R/b ⊕	216,55 €
compr. lib. prol. Retard		
30 x 50 mg	R/b ⊕	24,13 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	34,60 €
120 x 200 mg	R/b ⊕	86,02 €
120 x 300 mg	R/b ⊕	124,21 €
120 x 400 mg	R/b ⊕	162,40 €

QUETIAPINE KRKA (KRKA) ▽

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
30 x 25 mg	R/b ⊕	7,47 €
60 x 25 mg	R/b ⊕	11,68 €
100 x 25 mg	R/b ⊕	14,89 €
30 x 100 mg	R/b ⊕	17,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	31,21 €
100 x 100 mg	R/b ⊕	36,73 €
30 x 200 mg	R/b ⊕	17,55 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	35,05 €
100 x 200 mg	R/b ⊕	64,73 €
60 x 300 mg	R/b ⊕	35,05 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	95,97 €
compr. lib. prol.		
10 x 50 mg	R/b ⊕	11,24 €
30 x 50 mg	R/b ⊕	24,05 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	34,60 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	51,57 €
100 x 200 mg	R/b ⊕	73,18 €
60 x 300 mg	R/b ⊕	74,07 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	105,11 €
100 x 400 mg	R/b ⊕	136,95 €

QUETIAPINE MYLAN (Mylan) ▽

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
60 x 25 mg	R/b ⊕	11,68 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	31,27 €
100 x 100 mg	R/b ⊕	39,90 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	36,45 €
100 x 200 mg	R/b ⊕	68,93 €
compr. pellic. (séc.)		
60 x 300 mg	R/b ⊕	36,45 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	99,28 €

QUETIAPINE TEVA (Teva) ▽

quetiapine (fumarate)			
compr. pellic.			
6 x 25 mg	R/b	⊖	5,51 €
60 x 25 mg	R/b	⊖	11,68 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	14,89 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	36,73 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	65,06 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	95,97 €
compr. lib. prol. Retard			
10 x 50 mg	R/b	⊖	11,24 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	24,13 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	34,60 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	53,27 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	56,55 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	73,19 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	105,12 €
100 x 400 mg	R/b	⊖	136,95 €

QUETIAPIN SANDOZ (Sandoz) ▽

quetiapine (fumarate)			
compr. pellic.			
10 x 25 mg	R/b	⊖	5,94 €
60 x 25 mg	R/b	⊖	11,68 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	14,89 €
compr. pellic. (séc. en 4)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	18,71 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	31,25 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	39,77 €
180 x 100 mg	R/b	⊖	66,55 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	17,56 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	36,45 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	68,93 €
180 x 200 mg	R/b	⊖	138,64 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 300 mg	R/b	⊖	17,56 €
60 x 300 mg	R/b	⊖	36,45 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	99,28 €
180 x 300 mg	R/b	⊖	203,16 €
compr. lib. prol. Retard			
10 x 50 mg	R/b	⊖	11,24 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	24,05 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	34,60 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	51,57 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	73,18 €
60 x 300 mg	R/b	⊖	74,07 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	105,11 €
60 x 400 mg	R/b	⊖	86,01 €
100 x 400 mg	R/b	⊖	136,95 €

SEROQUEL (AstraZeneca) ▽

quetiapine (fumarate)			
compr. pellic.			
6 x 25 mg	R/		6,35 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	18,75 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	31,59 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	39,91 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	36,20 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	68,93 €
60 x 300 mg	R/b	⊖	36,20 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	99,28 €
compr. lib. prol. XR			
10 x 50 mg	R/b	⊖	11,24 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	24,13 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	73,19 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	105,12 €
100 x 400 mg	R/b	⊖	136,95 €

SEROQUEL (PI-Pharma) ▽

quetiapine (fumarate)			
compr. lib. prol. XR			
30 x 50 mg	R/b	⊖	24,13 €
(importation parallèle)			

Rispéridone

Posol.
 - *per os*: troubles du comportement chez les personnes âgées atteintes de démence: 0,25 à 2 mg en 1 à 2 prises; autres indications: 2 à 6 mg p.j. en 1 à 2 prises
 - *préparation i.m. à lib. prolongée*: 25 à 50 mg toutes les 2 semaines

RISPERDAL (Janssen-Cilag) Ⓢ

rispéridone			
compr. pellic. (séc.)			
60 x 1 mg	R/b	⊖	20,68 €
100 x 1 mg	R/b	⊖	24,34 €
20 x 2 mg	R/b	⊖	16,68 €
60 x 2 mg	R/b	⊖	35,01 €
100 x 2 mg	R/b	⊖	44,65 €
60 x 3 mg	R/b	⊖	49,22 €
100 x 3 mg	R/b	⊖	61,34 €
60 x 4 mg	R/b	⊖	63,39 €
60 x 6 mg	R/b	⊖	91,08 €
sol.			
30 ml 1 mg/1 ml	R/b	⊖	13,66 €
100 ml 1 mg/1 ml	R/b	⊖	30,28 €
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. Consta			
	[flac. + ser. préremplie]		
1 x 25 mg + 2 ml solv.	R/b!	⊖	78,74 €
1 x 37,5 mg + 2 ml solv.	R/b!	⊖	102,94 €
1 x 50 mg + 2 ml solv.	R/b!	⊖	120,23 €

RISPERDAL (PI-Pharma) Ⓢ

rispéridone			
compr. pellic. (séc.)			
60 x 1 mg	R/b	⊖	20,68 €
100 x 1 mg	R/b	⊖	24,85 €
60 x 2 mg	R/b	⊖	35,01 €
100 x 2 mg	R/b	⊖	44,60 €
60 x 3 mg	R/b	⊖	49,22 €
100 x 3 mg	R/b	⊖	61,34 €
60 x 4 mg	R/b	⊖	63,39 €
(importation parallèle)			

RISPERIDONE EG (EG) Ⓢ

rispéridone			
compr. pellic. (séc.)			
60 x 1 mg	R/b	⊖	20,68 €
100 x 1 mg	R/b	⊖	24,84 €
20 x 2 mg	R/b	⊖	16,67 €
60 x 2 mg	R/b	⊖	35,00 €
100 x 2 mg	R/b	⊖	44,15 €
60 x 3 mg	R/b	⊖	49,21 €
100 x 3 mg	R/b	⊖	59,87 €
60 x 4 mg	R/b	⊖	63,38 €
100 x 4 mg	R/b	⊖	100,10 €
100 x 6 mg	R/b	⊖	145,38 €
sol.			
30 ml 1 mg/1 ml	R/b	⊖	13,66 €
100 ml 1 mg/1 ml	R/b	⊖	30,27 €

RISPERIDONE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

rispéridone			
compr. pellic. (séc. en 3)			
100 x 6 mg	R/b	⊖	152,15 €

RISPERIDONE TEVA (Teva) Ⓢ

rispéridone			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 1 mg	R/b	⊖	22,91 €
100 x 2 mg	R/b	⊖	40,82 €
100 x 3 mg	R/b	⊖	58,77 €

RISPERIDON SANDOZ (Sandoz) 

rispéridone		
compr. pellic. (séc.)		
60 x 1 mg	R/b ⊖	19,65 €
100 x 1 mg	R/b ⊖	24,34 €
20 x 2 mg	R/b ⊖	16,66 €
60 x 2 mg	R/b ⊖	34,99 €
100 x 2 mg	R/b ⊖	44,13 €
60 x 3 mg	R/b ⊖	49,19 €
100 x 3 mg	R/b ⊖	59,86 €
60 x 4 mg	R/b ⊖	63,38 €
100 x 4 mg	R/b ⊖	100,11 €
sol.		
100 ml 1 mg/1 ml	R/b ⊖	29,99 €

Sertindole**SERDOLECT (Lundbeck)**

sertindole		
compr. pellic.		
30 x 4 mg	R/b! ⊖	29,28 €
28 x 16 mg	R/b! ⊖	90,51 €



10.3. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont subdivisés en fonction de leur structure chimique et/ou de leur mode d'action. La sélectivité de leur mécanisme d'action n'est cependant jamais complète. Ces médicaments ont souvent également d'autres indications que la dépression.

Dans ce chapitre, on utilise la classification suivante.

- Les inhibiteurs de recapture sélectifs.
 - Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).
 - Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline.
- Les inhibiteurs de recapture non sélectifs.
 - Les antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés.
 - Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
 - Les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.
- Les inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO).
- Les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs.
- La vortioxétine.
- Le millepertuis.
- Les médicaments des troubles bipolaires.

Positionnement

- *Dépression*
 - Voir *Folia de juillet 2018*.
 - Évaluation de la dépression et place des antidépresseurs
 - Il est important de distinguer les formes de dépression sévères des formes moins sévères (questionner sur les symptômes vitaux, évaluation du poids de la souffrance éprouvée, l'influence sur le fonctionnement et le risque suicidaire). Il est également important de reconnaître la dépression dans le cadre de troubles bipolaires et d'exclure une dépression psychotique.
 - Prendre en charge un patient dépressif ne signifie pas prescrire systématiquement un antidépresseur.
 - En cas de dépression légère (ou modérée), des mesures non médicamenteuses sont recommandées, telles que des conseils sur le mode de vie et un soutien psychologique.
 - En cas de dépression (modérée à) sévère, il est recommandé de traiter avec un antidépresseur, en combinaison avec une psychothérapie.
 - Dès le début du traitement, il est important de prêter attention aux problèmes éventuels liés à l'arrêt du traitement.
 - Choix de l'antidépresseur
 - En première ligne, un ISRS ou un ATC sont à privilégier. Les autres antidépresseurs (notamment les IRSN, la bupropionne, les inhibiteurs des monoamine-oxydases) ne sont pas considérés comme des options de première ligne.
 - Il n'est pas clair dans quelle mesure les différences de mécanisme d'action des antidépresseurs donnent lieu à des avantages ou des inconvénients cliniquement significatifs. Il n'est par exemple pas prouvé que, dans la dépression, l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (ATC) diffère de celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le choix sera déterminé essentiellement par la comorbidité, les traitements antidépresseurs antérieurs, les contre-indications, les effets indésirables, les interactions avec d'autres médicaments, le coût du traitement et la préférence du patient.
 - Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est utilisé dans les troubles dépressifs, mais son utilisation dans la dépression sévère ou à long terme n'est pas suffisamment étayée.
 - Évaluation du traitement antidépresseur
 - L'effet bénéfique des antidépresseurs ne se manifeste parfois qu'après deux à huit semaines, mais la plupart des patients présentent déjà une amélioration dans les premières semaines. Une réponse positive au traitement dans les deux premières semaines est un bon facteur prédictif du succès du traitement antidépresseur.
 - Si la réponse au traitement combiné (psychothérapie + antidépresseurs) est bonne, il est recommandé de le poursuivre pendant au moins 6 mois après la stabilisation pour éviter une rechute. Si le patient refuse le traitement, une

psychothérapie ou un traitement médicamenteux peut être choisi en consultation avec le patient. Les différentes options semblent avoir, à long terme, une efficacité comparable, mais le traitement combiné réduit le risque de rechute en cas de dépression sévère.

- Si la réponse à l'antidépresseur est insuffisante, il est conseillé de demander un avis psychiatrique.

- De nombreuses études négatives concernant les antidépresseurs n'ont pas été publiées, ce qui rend difficile l'évaluation de leur valeur réelle.

- Enfants et adolescents

- Chez les enfants et les adolescents dépressifs, l'efficacité d'aucun antidépresseur n'a été prouvée de manière convaincante. En particulier au début du traitement, un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilation a été constaté [voir *Folia de novembre 2015*]. L'effet des antidépresseurs sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental n'est pas suffisamment documenté. La plupart des données sur l'usage d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents concernent la fluoxétine. La fluoxétine est le seul antidépresseur indiqué dans la dépression chez l'enfant et l'adolescent selon le RCP.

- Des données indiquent que les ISRS augmentent le risque d'idées suicidaires chez les jeunes adultes dépressifs, en particulier au début du traitement. Il est donc conseillé de commencer par une demi-dose. L'augmentation d'idées suicidaires ne peut être exclu pour aucun antidépresseur. D'un autre côté, les tendances suicidaires dans le cadre d'une dépression sont une indication à l'usage d'antidépresseurs. En cas de surdosage, les ATC, plus que les autres antidépresseurs, sont potentiellement fatals et doivent être prescrits avec la plus grande prudence en cas de risque important de suicide, particulièrement chez les patients ambulatoires.

- Dépression avec comorbidité

- En cas de dépression accompagnée d'anxiété ou d'agitation, il peut être utile, dans des cas exceptionnels, d'associer brièvement une benzodiazépine au moment d'initier le traitement.

- Les antipsychotiques n'ont pas de place dans la prise en charge de la dépression en première ligne.

- Dans le cas de troubles bipolaires, la place des antidépresseurs dans la phase dépressive est controversée (voir 10.3.7.). La dépression dans le contexte d'un trouble bipolaire doit être traitée par un psychiatre, étant donné le risque de déclencher un épisode maniaque lors de l'instauration de l'antidépresseur. Ce risque semble plus élevé lorsque l'on utilise des antidépresseurs tricycliques et des IRSN.

- Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer souffrant de dépression, l'efficacité des antidépresseurs n'a pas été suffisamment démontrée. Il convient de bien distinguer un syndrome démentiel d'un syndrome dépressif.

- En cas de dépression dans le cadre de la maladie de Parkinson, la place des antidépresseurs n'est pas claire en raison de l'absence d'études contrôlées suffisantes. Il existe peu de données positives sur les ATC, les ISRS et les IRSN.

- *Autres domaines d'utilisation (pas toujours mentionnés dans le RCP)*

- Troubles obsessionnels compulsifs: les ISRS et la clomipramine ont prouvé leur efficacité.

- Trouble panique et trouble d'anxiété généralisée (formes sévères): l'efficacité des ISRS et de la venlafaxine a été démontrée.

- Phobie sociale (formes sévères): l'efficacité des ISRS, de la mirtazapine, de la venlafaxine et des inhibiteurs réversibles de la MAO-A a été démontrée.

- Stress post-traumatique: un effet positif a été constaté avec les ISRS et la venlafaxine, mais l'approche psychothérapeutique est mieux étudiée et reste à préférer.

- Prévention de la migraine: amitriptyline (voir 10.9.2.).

- Douleurs neuropathiques et autres douleurs chroniques: on utilise surtout les ATC (amitriptyline) et la duloxétine (voir 8.1.).

- Pour faciliter l'arrêt du tabagisme, on utilise la bupropione (syn. amfébutamone) et la nortriptyline (voir 10.5.2.).

- Syndrome prémenstruel sévère et symptômes de la ménopause: certains antidépresseurs auraient un effet favorable.

- Incontinence d'effort chez la femme: on utilise parfois la duloxétine sans effet convaincant (voir 7.1.).

- Enurésie nocturne: l'imipramine, l'amitriptyline et leurs dérivés sont encore exceptionnellement utilisés, mais seulement après exclusion de causes organiques et après échec des autres mesures.
- Troubles du sommeil sans dépression avérée: l'utilisation d'antidépresseurs (p.ex. la trazodone, la miansérine, la mirtazapine) n'est pas suffisamment étayée et donc déconseillée [voir *Folia de juin 2019*]. L'insomnie ne figure pas comme indication dans les RCP des antidépresseurs.

Effets indésirables

- Les effets indésirables spécifiques aux sous-classes sont discutés dans les rubriques qui les concernent.
- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme), qui persistent parfois très longtemps après l'arrêt d'un ISRS ou d'un IRSN [voir *Folia de mars 2020*].
- Tremblements et sudation excessive.
- Manifestations de sevrage avec p.ex. des symptômes grippaux, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de l'équilibre, des troubles extrapyramidaux, des symptômes psychiques et des troubles du sommeil, surtout en cas d'arrêt brutal ou de diminution trop rapide des antidépresseurs. Environ la moitié des personnes qui diminuent progressivement les antidépresseurs présentent des manifestations de sevrage. Celles-ci sont souvent sévères et peuvent durer plusieurs mois. De tels symptômes surviennent le plus fréquemment avec des doses élevées, en cas d'utilisation prolongée et lors de l'arrêt de produits à courte demi-vie telles la paroxétine, la duloxétine et la venlafaxine [voir *Folia de septembre 2019*].
- Effets anticholinergiques (voir *Intr. 6.2.3.*), surtout avec les ATC et apparentés, et la paroxétine.
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC et apparentés, les ISRS et la bupropionne (voir *Intr. 6.2.8.*).
- Déclenchement d'un épisode maniaque chez les patients atteints d'un trouble bipolaire, le risque étant plus élevé avec les ATC et la venlafaxine qu'avec les ISRS.
- Hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, surtout chez les personnes âgées (plus fréquent avec les ISRS et les IRSN, voir *Folia de juin 2016*).
- Risque accru d'agressivité et d'idées suicidaires, surtout lors de l'instauration du traitement: celui-ci ne peut être exclu pour aucun antidépresseur, mais il est surtout décrit avec les ISRS (voir la rubrique «Positionnement»).
- **En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque létal plus élevé que les autres antidépresseurs.**

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter une dépression sévère pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant. L'interruption brutale du traitement doit certainement être évitée. Cependant, **il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse.**
- **Un effet tératogène ne peut être exclu avec aucun antidépresseur.** La plupart des données aux résultats rassurants concernent les ISRS fluoxétine, citalopram et sertraline et les antidépresseurs tricycliques amitriptyline, clomipramine, imipramine et nortriptyline. **Un risque légèrement accru de malformations cardiaques ne peut être exclu avec la paroxétine ou avec d'autres ISRS.**
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère peu de temps avant l'accouchement:
 - problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire en cas d'utilisation par la mère d'ISRS et de quelques autres antidépresseurs (p.ex. venlafaxine, mirtazapine);
 - effets anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, troubles du rythme cardiaque, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire) en cas d'utilisation par la mère d'antidépresseurs ayant des propriétés anticholinergiques.

Interactions

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir *Intr. 6.2.8.*).
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (voir *Intr. 6.2.4.*).

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (voir *Intr.6.2.3.*). En particulier l'association d'un IMAO avec un ISRS doit être évitée.

– Sédation accrue en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trazodone), avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des médicaments qui ont aussi un tel effet, tels les thiazides et les diurétiques de l'anse, la carbamazépine.

– **Effets indésirables graves (crises hypertensives et hyperpyrétiques pouvant être fatales), en cas d'association d'inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs) à d'autres antidépresseurs.** D'autres antidépresseurs ne peuvent dès lors pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un inhibiteur des MAO. De même, les inhibiteurs des MAO ne peuvent pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un autre antidépresseur; en cas d'arrêt de la fluoxétine, il est préférable d'attendre 5 semaines (étant donné que la norfluoxétine, le métabolite actif de la fluoxétine, a une durée de demi-vie de plus de 7 jours).

Administration et posologie

– La posologie doit être déterminée individuellement.

– Dans la dépression, il est recommandé de débiter avec une faible dose, et si nécessaire, de l'augmenter après quelques semaines en fonction de l'efficacité et des effets indésirables.

– En ce qui concerne la meilleure façon d'administrer la dose journalière des antidépresseurs, en une prise le soir ou en plusieurs prises journalières, il n'existe pas de données probantes. L'administration le soir est souvent préférable pour éviter un effet sédatif gênant pendant la journée avec l'amitriptyline, l'imipramine, la fluvoxamine, la maprotiline, la miansérine, la mirtazapine et la trazodone. En revanche, les antidépresseurs non sédatifs sont administrés de préférence en journée vu qu'ils peuvent provoquer une insomnie.

– Après disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 6 mois après un premier épisode. En cas de dépression sévère et récidivante, un traitement d'entretien de longue durée est parfois proposé.

– Il est préférable d'arrêter progressivement le traitement sur une période d'au moins 4 semaines [*zie Folia april 2019*]. Lors de l'arrêt de produits à courte demi-vie tels que la paroxétine, la duloxétine et la venlafaxine, une période plus longue doit être prévue. En cas de graves symptômes de sevrage, il peut être nécessaire de reprendre l'antidépresseur ou d'augmenter à nouveau la dose, avant de recommencer le sevrage de manière plus lente.

– Lors du passage d'un antidépresseur à un autre, il faut tenir compte de la demi-vie des deux médicaments ; ceci exige un suivi strict dans le cadre de la survenue de symptômes de sevrage.

– En cas d'administration parentérale d'un antidépresseur, l'effet thérapeutique n'apparaît pas plus rapidement que lors de l'administration par voie orale.

– Pour les médicaments repris ci-dessous, la posologie mentionnée est celle pour la dépression, sur base du RCP. Il s'agit de la posologie la plus couramment utilisée en première ligne. La dose initiale («start») et la dose journalière maximale sont mentionnées entre parenthèses.

– Dans les RCP, une plus faible dose journalière est généralement mentionnée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique, et pour les personnes âgées. Voir RCP à ce sujet.

10.3.1. INHIBITEURS DE RECAPTURE SÉLECTIFS

Ces médicaments inhibent sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS) ou de la noradrénaline (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline).

10.3.1.1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Positionnement

– Voir 10.3.

– Il n'existe actuellement pas d'arguments basés sur des preuves d'efficacité pour privilégier une molécule en particulier parmi les ISRS disponibles.

– La dapoxétine, un ISRS utilisé dans le traitement de l'éjaculation précoce, est reprise en 7.4.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (*voir* 10.3., rubrique «Interactions»).
- Citalopram et escitalopram: autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir* Intro.6.2.2.).
- Sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline sont considérées comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- *Voir* 10.3.
- Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, ...): fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, insomnie, vertiges, agitation, sédation, ...): fréquent.
- Manifestations extrapyramidales telles que des tremblements.
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS [*voir Folia mars 2020*].
- Comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs) [*voir Folia juin 2020*].
- Symptômes de sevrage, qui sont plus fréquents avec les ISRS et les IRSN qu'avec d'autres antidépresseurs.
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Syndrome sérotoninergique (*voir* Intro.6.2.4.).
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal [*voir Folia avril 2005*].
- Paroxétine: aussi effets anticholinergiques (*voir* Intro.6.2.3.).
- Citalopram et escitalopram: aussi **allongement de l'intervalle QT**, avec risque de torsades de pointes (*voir* Intro.6.2.2.); maculopathie.

Grossesse et allaitement

- *Voir* 10.3..
- **Suspicion d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.**
- **Surtout avec la paroxétine: suspicion d'un risque de malformations cardiaques majeures chez le fœtus.**
- **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse** [*voir Folia de mai 2020*].

Interactions

- *Voir* 10.3.
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.

- Risque accru des effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques.
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (*voir* Intro.6.2.4.).
- Paroxétine: aussi risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des effets anticholinergiques.
- Citalopram et escitalopram: aussi risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments avec un risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir* Intro.6.2.2.).
- Les ISRS sont des substrats et des inhibiteurs des isoenzymes CYP (*voir* Tableau Ic. dans Intro.6.3.); ils diffèrent entre eux quant à leur effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP, mais la signification clinique de certaines de ces interactions n'est pas claire.

- Le citalopram, l'escitalopram et la sertraline sont des substrats du CYP2C19 et des inhibiteurs du CYP2D6; le citalopram et la sertraline sont de plus des substrats de la P-gp (*voir* Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La fluoxétine est un substrat du CYP2D6 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.
- La fluvoxamine est un substrat du CYP2D6 et un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.
- La paroxétine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp.

Administration et posologie

- *Voir* 10.3.

Citalopram

Posol. dépression: 20 mg p.j. (départ 20 mg, dose journalière max. 40 mg, 20 mg chez les personnes âgées) en 1 prise

CIPRAMIL (Lundbeck)

citalopram (bromhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b ⊕		13,15 €
citalopram (chlorhydrate)			
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]			
10 x 40 mg/1 ml	R/		91,36 €

CITALOPRAM EG (EG)

citalopram (bromhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b ⊕		13,53 €
56 x 20 mg	R/b ⊕		15,85 €
98 x 20 mg	R/b ⊕		30,70 €

CITALOPRAM EG (Pi-Pharma)

citalopram (bromhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b ⊕	13,53 €	
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,85 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	30,71 €	
(importation parallèle)			

CITALOPRAM MYLAN (Mylan)

citalopram (bromhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
60 x 20 mg	R/b ⊕	16,64 €	

CITALOPRAM-RATIOPHARM (Teva)

citalopram (bromhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,85 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	30,39 €	

CITALOPRAM SANDOZ (Sandoz)

citalopram (bromhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b ⊕	13,15 €	
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,85 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	30,39 €	
28 x 30 mg	R/b ⊕	20,61 €	
56 x 30 mg	R/b ⊕	31,69 €	
100 x 30 mg	R/b ⊕	51,88 €	
28 x 40 mg	R/b ⊕	25,47 €	
56 x 40 mg	R/b ⊕	37,39 €	
100 x 40 mg	R/b ⊕	30,39 €	

CITALOPRAM SANDOZ (Pi-Pharma)

citalopram (bromhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,85 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	30,39 €	
(importation parallèle)			

CITALOPRAM TEVA (Teva)

citalopram (bromhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,05 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	27,62 €	
100 x 40 mg	R/b ⊕	28,05 €	

Escitalopram

Posol. dépression: 10 mg p.j. (départ 10 mg, dose journalière max. 20 mg, 10 mg chez les personnes âgées) en 1 prise

ESCIDIVULE (SMB)

escitalopram (oxalate)			
compr. enr. (séc.)			
30 x 10 mg	R/b ⊕	11,61 €	
100 x 10 mg	R/b ⊕	23,75 €	
30 x 20 mg	R/b ⊕	11,61 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	23,75 €	

ESCITALOPRAM APOTEX (Apotex)

escitalopram (oxalate)			
compr. orodisp.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	10,88 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,86 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	10,88 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,86 €	

ESCITALOPRAM EG (EG)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	11,19 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	12,71 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,86 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	11,19 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,86 €	

ESCITALOPRAM EG (Pi-Pharma)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	11,19 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	12,71 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,86 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	11,19 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,86 €	
(importation parallèle)			

ESCITALOPRAM MYLAN (Mylan)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic.			
250 x 5 mg	U.H.	[32 €]	
compr. pellic. (séc.)			
30 x 10 mg	R/b ⊕	11,67 €	
100 x 10 mg	R/b ⊕	23,19 €	
30 x 20 mg	R/b ⊕	11,67 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	23,19 €	

ESCITALOPRAM SANDOZ (Sandoz)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b ⊕	9,88 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	13,04 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	19,31 €	
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	11,15 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,79 €	
56 x 20 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,79 €	

ESCITALOPRAM SANDOZ (Impexco)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,79 €	
56 x 20 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,79 €	
(importation parallèle)			

ESCITALOPRAM TEVA (Teva)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b ⊕	9,84 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	19,30 €	
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	10,90 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	12,31 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,09 €	
28 x 15 mg	R/b ⊕	10,90 €	
98 x 15 mg	R/b ⊕	22,09 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	10,90 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,09 €	

SIPRALEXA (Lundbeck)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	11,25 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	23,31 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	11,25 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	23,31 €	

Fluoxétine

Posol. dépression: 20 mg p.j. (départ 20 mg, dose journalière max. 60 mg) en 1 à 3 prises

FLUOXETINE APOTEX (Apotex)

fluoxétine (chlorhydrate)			
gél.			
28 x 20 mg	R/b ⊕	8,75 €	
84 x 20 mg	R/b ⊕	15,93 €	

FLUOXETINE EG (EG)

fluoxétine (chlorhydrate) gél.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	9,14 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	23,60 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	19,22 €

FLUOXETINE EG (PI-Pharma)

fluoxétine (chlorhydrate) gél.			
28 x 20 mg	R/b	○	9,26 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	23,60 €
98 x 20 mg (importation parallèle)	R/b	⊖	19,22 €

FLUOXETINE MYLAN (Mylan)

fluoxétine (chlorhydrate) gél.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	8,81 €

FLUOXONE (SMB)

fluoxétine (chlorhydrate) compr. enr. (séc.)			
30 x 20 mg	R/b	○	9,57 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	19,53 €

FONTEX (Eli Lilly)

fluoxétine (chlorhydrate) gél.			
28 x 20 mg	R/		25,83 €

PROZAC (Eli Lilly)

fluoxétine (chlorhydrate) gél.			
28 x 20 mg	R/		25,83 €
compr. disp. (séc.)			
28 x 20 mg	R/		25,83 €

Fluvoxamine

Posol. dépression: 100 mg p.j. (départ 50 mg, dose journalière max. 300 mg) en 1 à 3 prises

FLUOXYFRAL (Mylan EPD) Ⓢ

fluvoxamine, maléate compr. pellic. (séc.)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,58 €

FLUVOXAMINE EG (EG) Ⓢ

fluvoxamine, maléate compr. pellic. (séc.)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,27 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,29 €

Paroxétine

Posol. dépression: 20 mg p.j. (départ 20 mg, dose journalière max. 50 mg, 40 mg chez les personnes âgées) en 1 prise

PAROXETINE EG (EG) Ⓢ

paroxétine (chlorhydrate) compr. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,49 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,81 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	17,74 €
56 x 30 mg	R/b	⊖	27,63 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	42,19 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	22,86 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	58,70 €
paroxétine (mésilate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,49 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	17,29 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,81 €

PAROXETINE MYLAN (Mylan) Ⓢ

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,32 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	17,29 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,28 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	17,74 €
56 x 30 mg	R/b	⊖	25,61 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	42,91 €

PAROXETINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	12,78 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	18,19 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,28 €
60 x 30 mg	R/b	⊖	29,13 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	40,97 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	23,87 €
60 x 40 mg	R/b	⊖	43,61 €
100 x 40 mg	R/b	⊖	59,75 €

PAROXETINE SANDOZ (Impexco) Ⓢ

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
60 x 20 mg	R/b	○	19,06 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,28 €
60 x 30 mg	R/b	⊖	29,13 €
100 x 30 mg (importation parallèle)	R/b	⊖	40,97 €

PAROXETINE TEVA (Teva) Ⓢ

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
100 x 20 mg	R/b	⊖	28,05 €

SEROXAT (GSK) Ⓢ

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,49 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	16,29 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	16,63 €

SEROXAT (PI-Pharma) Ⓢ

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,49 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	16,29 €
28 x 30 mg (importation parallèle)	R/b	⊖	16,63 €

Sertraline

Posol. dépression: 50 mg p.j. (départ 50 mg, dose journalière max. 200 mg) en 1 prise

SERLAIN (Upjohn)

sertraline (chlorhydrate) compr. enr. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,19 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,08 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,93 €
compr. pellic.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,21 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,93 €

SERLAIN (PI-Pharma)

sertraline (chlorhydrate) compr. enr. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,16 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,08 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,93 €
compr. pellic.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,21 €
100 x 100 mg (importation parallèle)	R/b	⊖	28,93 €

SERTRALINE APOTEX (Apotex)

sertraline (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	13,75 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	15,52 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	27,86 €

SERTRALINE EG (EG)

sertraline (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	13,89 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	15,62 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,17 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,20 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	16,64 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,92 €

SERTRALINE EG (PI-Pharma)

sertraline (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	13,89 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	15,62 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,17 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,20 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	16,64 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,92 €
(importation parallèle)			

SERTRALINE MYLAN (Mylan)

sertraline (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	13,89 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,64 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	29,20 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	16,64 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	29,28 €

SERTRALINE SANDOZ (Sandoz)

sertraline (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	13,89 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	15,78 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	27,99 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,21 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	16,64 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,91 €

SERTRALINE TEVA (Teva)

sertraline (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
60 x 50 mg	R/b	⊖	15,78 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,05 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	15,78 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,05 €

10.3.1.2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

La réboxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. L'atomoxétine, qui est aussi un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, est utilisée dans les troubles de l'attention avec hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou TDAH), et est discutée en 10.4.

Positionnement

– Voir 10.3.
– L'efficacité de la réboxétine est contestée et probablement faible.

Contre-indications

– Association d'inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).


Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, administration et posologie

– Voir 10.3.

– La réboxétine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Réboxétine

Posol. dépression: 8 mg p.j. (départ 8 mg, dose journalière max. 12 mg) en 2 prises

EDRONAX (Pfizer) 

réboxétine			
compr. (séc.)			
60 x 4 mg	R/b	○	29,93 €

10.3.2. INHIBITEURS DE RECAPTURE NON SÉLECTIFS**10.3.2.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés**

Ces médicaments inhibent à des degrés variables la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine; ils possèdent également d'autres propriétés pouvant expliquer leurs effets indésirables, p.ex. les effets anticholinergiques, antihistaminiques et α_1 -bloquants. La plupart des antidépresseurs de ce groupe ont une structure tricyclique. La maprotiline n'a pas de structure tricyclique mais ses propriétés et son mode d'action sont similaires à ceux des antidépresseurs tricycliques.

Positionnement

– Voir 10.3.

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

– Infarctus du myocarde récent.

– Arythmies cardiaques, troubles de la conduction cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).

– Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.) pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline).

– L'amitriptyline, la dosulépine, la maprotiline: insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Maprotiline: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Prise de poids.
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine), surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées; en cas de surdosage, des troubles du rythme (p.ex. torsades de pointes) à issue parfois fatale peuvent survenir.
- Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline) (voir Intro.6.2.3.).
- Sédation, surtout avec l'amitriptyline, la dosulépine et la maprotiline. Cet effet sédatif est parfois souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression; la dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. D'autres antidépresseurs de ce groupe sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants (nortriptyline); ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie, et ne doivent de préférence pas être pris le soir.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés.
- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés p.ex. comme décongestionnants, avec la plupart des ATC ou apparentés.
- L'amitriptyline et la clomipramine sont des substrats du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.); l'amitriptyline est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La maprotiline et la nortriptyline sont des substrats du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). La nortriptyline est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- L'imipramine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- Voir 10.3.

Amitriptyline

Posol. dépression: 75 mg p.j. (départ 25 mg à 75 mg, dose journalière max. 150 mg) en 2 prises

REDOMEX (Lundbeck)

amitriptyline (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
100 x 10 mg	R/b	○	6,51 €
100 x 25 mg	R/b	○	7,91 €

Clomipramine

Posol. dépression: 50 mg p.j. (départ 50 à 75 mg, dose journalière max. 250 mg) en 2 à 3 prises; lib. prolongée: 75 mg p.j. (départ 75 mg, dose journalière max. 225 mg) en 1 prise

ANAFRANIL (Sigma-tau)

clomipramine, chlorhydrate			
compr. enr.			
120 x 10 mg	R/b	○	9,40 €
150 x 10 mg	R/b	○	10,59 €
30 x 25 mg	R/b	○	7,28 €
120 x 25 mg	R/b	○	14,28 €
150 x 25 mg	R/b	○	16,70 €
compr. lib. prol. (séc.) Retard Divitabs			
42 x 75 mg	R/b	○	15,76 €
sol. perf. i.v. [amp.]			
10 x 25 mg/2 ml	R/b	○	10,43 €

Dosulépine

Posol. dépression: 75 à 150 mg p.j. (départ 75 mg, dose journalière max. 225 mg) en 1 à 3 prises

PROTHIADEN (Pharma Logistics) 

dosulépine, chlorhydrate			
compr. enr.			
28 x 75 mg	R/b	○	9,13 €
gél.			
100 x 25 mg	R/b	○	9,90 €

Imipramine

Posol. dépression: 50 à 100 mg p.j. (départ 25 mg, dose journalière max. 200 mg) en 1 à 3 prises

TOFRANIL (Amdipharm)

imipramine, chlorhydrate			
compr. enr.			
60 x 10 mg	R/b	○	6,31 €
200 x 25 mg	R/b	○	11,11 €

Maprotiline

Posol. dépression: 75 mg p.j. (départ 25 mg, dose journalière max. 150 mg) en 1 à 3 prises

LUDIOMIL (Amdipharm) 

maprotiline, chlorhydrate			
compr.			
30 x 50 mg	R/b	○	9,44 €

Nortriptyline

Posol. dépression: 50 à 75 mg p.j. (départ 50 mg, 25 mg chez les personnes âgées; dose journalière max. 150 mg) en 1 à 3 prises

NORTRILEN (Lundbeck)

nortriptyline (chlorhydrate)
compr. pellic.
50 x 25 mg R/b O 7,03 €

10.3.2.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Ces antidépresseurs inhibent à des degrés variables la recapture aussi bien de la noradrénaline que de la sérotonine. Contrairement aux antidépresseurs tricycliques et apparentés, ils interagissent très peu avec d'autres récepteurs et n'ont pas d'effets anticholinergiques. La duloxétine, sous le nom de spécialité Yentreve®, est aussi utilisée dans l'incontinence d'effort (voir 7.1.2.).

Positionnement

– Voir 10.3.

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

– Duloxétine: aussi hypertension non contrôlée, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

– Venlafaxine: aussi hypertension non contrôlée. Sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, la venlafaxine est considérée comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

– Voir 10.3.

– Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal.

– Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.

– Symptômes de sevrage, qui surviennent plus fréquemment avec les IRSR et les IRSN qu'avec d'autres antidépresseurs

– Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des IRSR [voir *Folia de mars 2020*].

– Duloxétine: aussi nausées, sécheresse de la bouche, somnolence, céphalées.

– Venlafaxine: aussi élévation de la pression artérielle (des contrôles réguliers sont conseillés); abus, surtout chez les patients ayant des antécédents de

dépendance (voir *Folia de février 2020*).

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

– **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse [voir *Folia de mai 2020*].**

Interactions

– Voir 10.3.

– Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

– Risque accru d'hyponatrémie lors de l'association avec des diurétiques.

– La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La venlafaxine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, et un substrat de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

– Voir 10.3.

Duloxétine

Posol. dépression: 60 mg p.j. (départ 30 à 60 mg, dose journalière max. 120 mg) en 1 prise

CYMBALTA (Eli Lilly) O^{H}

duloxétine (chlorhydrate) gél. gastro-résist.		
7 x 30 mg	R/	8,84 €
28 x 30 mg	R/b O	13,49 €
28 x 60 mg	R/b O	18,67 €
98 x 60 mg	R/b O	37,43 €

CYMBALTA (PI-Pharma) O^{H}

duloxétine (chlorhydrate) gél. gastro-résist.		
28 x 60 mg	R/b O	18,67 €
98 x 60 mg (distribution parallèle)	R/b O	37,43 €

DULOXETIN AB (Aurobindo) O^{H}

duloxétine (chlorhydrate) gél. gastro-résist.		
98 x 30 mg	R/b O	27,31 €
28 x 60 mg	R/b O	17,91 €
98 x 60 mg	R/b O	36,00 €

DULOXETINE APOTEX (Apotex) O^{H}

duloxétine (chlorhydrate) gél. gastro-résist.		
7 x 30 mg	R/	7,66 €
28 x 30 mg	R/b O	12,99 €
98 x 30 mg	R/b O	27,31 €
28 x 60 mg	R/b O	17,91 €
98 x 60 mg	R/b O	36,00 €

DULOXETINE EG (EG) O^{H}

duloxétine (chlorhydrate) gél. gastro-résist.		
28 x 30 mg	R/b O	13,49 €
98 x 30 mg	R/b O	28,45 €
28 x 60 mg	R/b O	17,98 €
98 x 60 mg	R/b O	37,42 €

DULOXÉTINE KRKA (KRKA) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b e	12,99 €	
28 x 60 mg	R/b e	17,98 €	
100 x 60 mg	R/b e	36,82 €	

DULOXÉTINE MYLAN (Mylan) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b e	12,99 €	
98 x 30 mg	R/b e	28,46 €	
28 x 60 mg	R/b e	17,99 €	
98 x 60 mg	R/b e	37,43 €	

DULOXÉTINE SANDOZ (Sandoz) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b e	13,49 €	
98 x 30 mg	R/b e	27,31 €	
28 x 60 mg	R/b e	17,96 €	
98 x 60 mg	R/b e	37,43 €	

DULOXÉTINE TEVA (Teva) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b e	13,49 €	
100 x 30 mg	R/b e	28,92 €	
28 x 60 mg	R/b e	18,67 €	
100 x 60 mg	R/b e	36,55 €	

VENLAFAXINE MYLAN (Mylan) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol. Retard			
28 x 37,5 mg	R/b e	11,34 €	
56 x 37,5 mg	R/b e	15,74 €	
28 x 75 mg	R/b e	9,87 €	
56 x 75 mg	R/b e	18,10 €	
100 x 75 mg	R/b e	25,96 €	
28 x 150 mg	R/b e	16,90 €	
56 x 150 mg	R/b e	24,43 €	
100 x 150 mg	R/b e	46,67 €	

VENLAFAXINE TEVA (Teva) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

venlafaxine (chlorhydrate)			
compr. lib. prol.			
100 x 150 mg	R/b e	46,40 €	
30 x 225 mg	R/b e	38,64 €	

VENLAFAXINE SANDOZ (Sandoz) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol. Retard			
56 x 37,5 mg	R/b e	16,49 €	
28 x 75 mg	R/b e	9,84 €	
56 x 75 mg	R/b e	19,51 €	
98 x 75 mg	R/b e	24,27 €	
28 x 150 mg	R/b e	16,88 €	
56 x 150 mg	R/b e	23,44 €	
98 x 150 mg	R/b e	45,60 €	

10.3.2.3. Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine

La bupropione (syn. amfébutamone) inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. La bupropione est aussi utilisée (sous le nom de spécialité Zyban[®]) pour faciliter l'arrêt du tabagisme (voir 10.5.2.2.).

Positionnement

– Voir 10.3.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).
- Antécédents de convulsions, boulimie ou anorexie mentale.
- Tumeur au niveau du système nerveux central et sevrage aigu alcoolique ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Voir 10.3. et 10.5.2.2.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- La bupropione peut renforcer les effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

– Voir 10.3.

Venlafaxine

Posol. dépression: 75 mg p.j. (départ 75 mg, dose journalière max. 375 mg) en 1 prise

EFEXOR (Upjohn) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol. Exel			
7 x 37,5 mg	R/	6,83 €	
60 x 37,5 mg	R/b e	16,53 €	
28 x 75 mg	R/b e	10,12 €	
56 x 75 mg	R/b e	19,54 €	
98 x 75 mg	R/b e	25,13 €	
28 x 150 mg	R/b e	17,48 €	
56 x 150 mg	R/b e	24,26 €	
98 x 150 mg	R/b e	47,54 €	

EFEXOR (Pi-Pharma) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol. Exel			
98 x 75 mg	R/b e	25,13 €	
98 x 150 mg	R/b e	47,54 €	
(importation parallèle)			

VENLAFAXINE APOTEX (Apotex) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol.			
28 x 75 mg	R/b e	9,82 €	
98 x 75 mg	R/b e	24,10 €	
98 x 150 mg	R/b e	45,33 €	

VENLAFAXINE EG (EG) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{p}}$

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol.			
28 x 37,5 mg	R/b e	11,34 €	
56 x 37,5 mg	R/b e	16,56 €	
28 x 75 mg	R/b e	9,87 €	
56 x 75 mg	R/b e	19,54 €	
98 x 75 mg	R/b e	24,25 €	
28 x 150 mg	R/b e	16,90 €	
56 x 150 mg	R/b e	23,44 €	
98 x 150 mg	R/b e	45,62 €	

Bupropione

Posol. dépression: 150 mg p.j. (départ 150 mg, dose journalière max. 300 mg) en 1 prise

BUPROPION SANDOZ (Sandoz) 

bupropione, chlorhydrate compr. lib. modif. 30 x 150 mg	R/b \ominus	17,89 €
90 x 150 mg	R/b \ominus	34,78 €

BUPROPION TEVA (Teva) 

bupropione, chlorhydrate compr. lib. modif. 30 x 150 mg	R/b \ominus	17,24 €
90 x 150 mg	R/b \ominus	33,37 €

WELLBUTRIN (GSK) 

bupropione, chlorhydrate compr. lib. modif. XR 30 x 150 mg	R/b \ominus	17,90 €
90 x 150 mg	R/b \ominus	34,78 €
30 x 300 mg	R/b \ominus	27,74 €
90 x 300 mg	R/b \ominus	57,29 €

10.3.3. INHIBITEURS DES MONOAMINE OXYDASES (MAO)

La phénelzine, un inhibiteur irréversible, non sélectif des isoenzymes MAO-A et MAO-B, est retirée du marché depuis juillet 2019. Le moclobémide est un inhibiteur réversible sélectif de la MAO-A. Certains inhibiteurs de la MAO-B sont utilisés dans la maladie de Parkinson (voir 10.6.4.) et ne sont pas utilisés comme antidépresseurs.

Positionnement

– Voir 10.3.
– Les inhibiteurs des MAO ne sont pas un premier choix dans la dépression, principalement en raison de leurs effets indésirables et de leurs plus nombreuses interactions.

Contre-indications

– Utilisation concomitante d'autres antidépresseurs (voir 10.3., rubrique «Interactions») et de dextrométhorphan.
– Moclobémide: phéochromocytome.

Effets indésirables

– Voir 10.3.
– Vertiges, céphalées, agitation, troubles du sommeil, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux.
– Moclobémide: aussi galactorrhée.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

Interactions

– Voir 10.3.
– Crises hypertensives graves pouvant être fatales, avec la phénelzine, et dans une moindre mesure,

avec le moclobémide, en cas de prise d'aliments ou de boissons riches en tyramine ou de sympathicomimétiques (y compris les stimulants centraux, la lévodopa, le néfopam), ou en cas d'anesthésie générale.

– Le moclobémide est un substrat du CYP2C19 et un inhibiteur du CYP2C19 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Moclobémide: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

Phénelzine

La spécialité Nardelzine® n'est plus commercialisée depuis juin 2019.

Moclobémide

Posol. dépression: 300 mg p.j. (départ 300 mg, dose journalière max. 600 mg) en 2 prises

MOCLOBEMIDE SANDOZ (Sandoz)

moclobémide compr. pellic. (séc.) 100 x 150 mg	R/b \ominus	22,99 €
--	---------------	---------

10.3.4. ANTIDÉPRESSEURS AGISSANT DIRECTEMENT SUR LES NEURORÉCEPTEURS

Les médicaments de ce groupe agissent principalement sur des neurorécepteurs (adrénergiques, sérotoninergiques, ...). La miansérine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques. La trazodone est un antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques et inhibe aussi la recapture de la sérotonine. La mirtazapine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques et des récepteurs sérotoninergiques et histaminiques H₁ postsynaptiques. L'agomélatine est un agoniste au niveau des récepteurs de la mélatonine et un antagoniste au niveau de certains récepteurs de la sérotonine.

Positionnement

– Voir 10.3.
– Le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine n'est pas clair: l'efficacité n'a pas été prouvée de manière convaincante et des effets indésirables graves peuvent survenir [voir Folia de janvier 2016].
– La trazodone, en raison de ses propriétés sédatives, est généralement utilisée à faibles doses dans les troubles du sommeil; on ne dispose que de très

peu de données concernant son profil d'innocuité comme sédatif (indication ne figurant pas dans le RCP). Son utilisation dans l'insomnie est donc à déconseiller.

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

– Agomélatine: aussi patients âgés de plus de 75 ans, démence, taux de transaminases 3 fois plus élevés que les taux normaux; insuffisance hépatique (RCP).

– Miansérine et trazodone: aussi infarctus aigu du myocarde, troubles du rythme cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire).

– Miansérine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Voir 10.3.

– Miansérine, mirtazapine et trazodone: sédation. Cet effet sédatif peut être souhaitable en cas d'anxiété ou de troubles du sommeil associés à la dépression mais il peut se prolonger pendant la journée. La dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir.

– Trazodone: priapisme.

– Miansérine et mirtazapine: prise de poids (fréquent), agranulocytose (rare).
– Agomélatine: céphalées, migraine, vertiges, somnolence, insomnie, anxiété, troubles hépatiques allant jusqu'à l'insuffisance hépatique, lithiases vésiculaires [voir *Folia de mai 2019*].

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

Interactions

– Voir 10.3.

– L'agomélatine est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La miansérine est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La trazodone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Agomélatine: un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers (voir rubrique «Contre-indications» et *Folia de mai 2014*); la prudence s'impose en cas d'usage chez des personnes alcooliques.

– Miansérine et mirtazapine: en cas d'apparition de fièvre, mal de gorge etc.,

il faut envisager la possibilité d'une agranulocytose.

Administration et posologie

– Voir 10.3.

Agomélatine

Posol. – (médicament à déconseiller)

VALDOXAN (Servier) ▽

agomélatine compr. pellic. 28 x 25 mg	R/	48,78 €
---	----	---------

Miansérine

Posol. dépression: 60 à 90 mg p.j. (départ 30 mg, dose journalière max. 90 mg) en 1 à 3 prises

LERIVON (MSD)

miansérine, chlorhydrate compr. enr. 90 x 10 mg	R/b O	10,80 €
---	-------	---------

Mirtazapine

Posol. dépression: 15 à 45 mg p.j. (départ 15 mg, dose journalière max. 45 mg) en 1 ou 2 prises

MIRTAZAPINE APOTEX (Apotex) ⒺⓇ

mirtazapine compr. orodisp. 30 x 15 mg	R/b ⊕	12,55 €
90 x 15 mg	R/b ⊕	26,46 €
30 x 30 mg	R/b ⊕	19,97 €
90 x 30 mg	R/b ⊕	38,38 €
90 x 45 mg	R/b ⊕	35,59 €

MIRTAZAPINE EG (EG) ⒺⓇ

mirtazapine compr. pellic. (séc.) 30 x 15 mg	R/b ⊕	12,57 €
60 x 15 mg	R/b ⊕	19,61 €
100 x 15 mg	R/b ⊕	29,39 €
30 x 30 mg	R/b ⊕	18,77 €
60 x 30 mg	R/b ⊕	28,08 €
100 x 30 mg	R/b ⊕	44,54 €
compr. pellic. 50 x 45 mg	R/b ⊕	27,25 €
100 x 45 mg	R/b ⊕	39,17 €
compr. orodisp. Instant 30 x 15 mg	R/b ⊕	12,57 €
60 x 15 mg	R/b ⊕	19,61 €
100 x 15 mg	R/b ⊕	29,39 €
30 x 30 mg	R/b ⊕	18,77 €
60 x 30 mg	R/b ⊕	28,08 €
100 x 30 mg	R/b ⊕	43,04 €

MIRTAZAPINE MYLAN (Mylan) ⒺⓇ

mirtazapine compr. pellic. (séc.) 30 x 15 mg	R/b ⊕	12,57 €
50 x 15 mg	R/b ⊕	17,23 €
100 x 15 mg	R/b ⊕	29,39 €
30 x 30 mg	R/b ⊕	18,77 €
50 x 30 mg	R/b ⊕	24,51 €
100 x 30 mg	R/b ⊕	44,54 €
30 x 45 mg	R/b ⊕	20,33 €
50 x 45 mg	R/b ⊕	28,45 €
100 x 45 mg	R/b ⊕	39,17 €

MIRTAZAPINE SANDOZ (Sandoz) G_1P

mirtazapine			
compr. orodisp.			
30 x 15 mg	R/b E	12,55 €	
50 x 15 mg	R/b E	15,91 €	
100 x 15 mg	R/b E	29,37 €	
30 x 30 mg	R/b E	18,77 €	
50 x 30 mg	R/b E	22,79 €	
100 x 30 mg	R/b E	43,01 €	
30 x 45 mg	R/b E	19,97 €	
50 x 45 mg	R/b E	27,06 €	
100 x 45 mg	R/b E	38,81 €	

REMERGON (MSD) G_1P

mirtazapine			
compr. orodisp. SolTab			
30 x 15 mg	R/b E	11,89 €	
30 x 30 mg	R/b E	17,44 €	
30 x 45 mg	R/b E	18,71 €	

Trazodone

Posol. dépression: 100 à 200 mg p.j. (départ 100 mg, dose journalière max. 400 mg) en 1 à 3 prises

NESTROLAN (Amophar) G_1P

trazodone, chlorhydrate			
compr. (séc.)			
30 x 100 mg	R/b E	7,74 €	
90 x 100 mg	R/b E	11,76 €	

TRAZODONE EG (EG) G_1P

trazodone, chlorhydrate			
compr. (séc. en 4)			
30 x 100 mg	R/b E	7,48 €	
90 x 100 mg	R/b E	10,87 €	

TRAZODONE TEVA (Teva) G_1P

trazodone, chlorhydrate			
compr. (séc.)			
30 x 100 mg	R/b E	7,50 €	
90 x 100 mg	R/b E	10,87 €	
120 x 100 mg	R/b E	13,74 €	

TRAZODON SANDOZ (Sandoz) G_1P

trazodone, chlorhydrate			
compr. (séc.)			
90 x 100 mg	R/b E	10,87 €	

10.3.5. VORTIOXÉTINE

La vortioxétine modulerait l'activité des récepteurs de la sérotonine et l'activité d'autres neurotransmetteurs (dopamine, la noradrénaline), et inhiberait le transporteur de la sérotonine. Elle exerce surtout une activité sérotoninergique.

Positionnement

– Voir 10.3.
– La vortioxétine ne présente pas de plus-value par rapport aux autres anti-dépresseurs. Elle n'a pas été comparée avec des ISRS en termes d'efficacité. Son profil d'innocuité à long terme, et par rapport aux autres, n'est pas connu [voir *Folia mai 2019*].

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

Effets indésirables

– Voir 10.3.
– Effets indésirables gastro-intestinaux, nausées et vomissements, diarrhée, constipation: fréquent.
– Effets indésirables centraux (céphalées, rêves anormaux, vertiges...): très fréquent.
– Prurit: fréquent.
– Angioedème, urticaire.
– Syndrome sérotoninergique (voir *Intro. 6.2.4.*).
– Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses (p.ex. du système gastro-intestinal).

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.
– Comme pour les ISRS: notamment suspicion d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.
– **Risque accru d'hémorragie de délivrance en cas d'utilisation en fin de grossesse** [voir *Folia de mai 2020*].

Interactions

– Voir 10.3.
– Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des antithrombotiques, des AINS ou l'acide acétylsalicylique.
– Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.
– Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des médicaments ayant une activité sérotoninergique (voir *Intro. 6.2.4.*).
– La vortioxétine est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro. 6.3.*).

Précautions particulières

– La prudence est conseillée chez les personnes âgées, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Administration et posologie

– Voir 10.3.

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

BRINTELLIX (Lundbeck)

vortioxétine (bromhydrate)		
compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/	24,75 €
28 x 10 mg	R/	39,88 €
28 x 20 mg	R/	69,56 €

10.3.6. MILLEPERTUIS

Le mécanisme d'action suggéré pour le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une inhibition de la recapture de la sérotonine, et dans une moindre mesure une inhibition des monoamine oxydases.

Positionnement

– Voir 10.3.

– Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est plus efficace que le placebo dans des études sur la dépression légère à modérée, et dans des études de courte durée, son efficacité est comparable à celle des ISRS. Son effet sur la dépression sévère ou à long terme n'est pas suffisamment étayé. De façon globale, il a peu d'effets indésirables.

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

Effets indésirables

- Effets indésirables gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Anorgasmie.
- Photosensibilisation.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

Interactions

– Voir 10.3.

– Le millepertuis est un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres des saignements intercurrents et des cas de grossesse en cas d'association à des contraceptifs estroprogestatifs, et une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K [voir Folia octobre 2005].

Précautions particulières

– Les spécialités mentionnées ici sont enregistrées comme médicaments. Pour les préparations vendues comme compléments alimentaires (non reprises dans le Répertoire), il n'existe aucune garantie quant à leur qualité, et la dose qui est

mentionnée dans le document d'information est souvent plus faible que celle utilisée dans les études. Même à ces faibles doses, une induction enzymatique est possible.

Posol. troubles dépressifs: 600 à 900 mg p.j. en 2 à 3 prises

HYPERIPLANT (Schwabe)

Hypericum perforatum (extrait sec)		
compr. enr.		
90 x 300 mg	R/	25,64 €

10.3.7. MÉDICAMENTS DES TROUBLES BIPOLAIRES**Positionnement**

– Voir Folia de février 2014.

– Les troubles bipolaires, anciennement appelés épisodes maniaco-dépressifs, consistent en la survenue d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques en alternance, mais aussi d'épisodes avec des caractéristiques mixtes, avec des intervalles d'humeur équilibrée. L'intensité et la fréquence des épisodes sont variables. Il existe parfois une nette prépondérance pour un type d'épisodes thymiques en particulier, p.ex. des épisodes dépressifs.

– En cas d'épisode maniaque, le lithium, les antipsychotiques (voir 10.2.) et l'acide valproïque/valproate (voir 10.7.1.1.) sont les médicaments de premier choix. Lorsqu'un traitement d'entretien est prévu, le lithium est à privilégier. On optera pour un antipsychotique en cas d'épisode maniaque sévère associé à une hyperactivité motrice et des symptômes psychotiques. L'effet du lithium se manifeste lentement (2 à 3 semaines) de sorte qu'on y associe parfois un antipsychotique pour surmonter la phase aiguë. L'acide valproïque/valproate est contre-indiqué chez la femme enceinte. En cas d'agitation et d'insomnie, une benzodiazépine (voir 10.1.) peut être associée durant une courte période, mais les benzodiazépines n'ont pas d'effet sur les principaux symptômes de manie.

– En cas d'épisode dépressif, le lithium et certains antipsychotiques (l'indication est mentionnée uniquement dans le RCP de la quétiapine) sont des options thérapeutiques. Les antidépresseurs, surtout les antidépresseurs tricycliques et les IRSN, sont déconseillés en monothérapie dans la dépression bipolaire étant donné qu'ils peuvent déclencher un épisode maniaque. En cas de dépression bipolaire sévère, on peut associer un ISRS au lithium ou à un antipsychotique.

– Un traitement chronique régulateur de l'humeur est souvent proposé en plus du traitement des épisodes aigus. Le lithium est le premier choix; c'est le seul médicament avec lequel une diminution du taux de suicides a été démontrée chez les patients atteints de troubles bipolaires. D'autres options thérapeutiques sont les antipsychotiques (voir 10.2.) (la quétiapine et l'olanzapine étant les plus documentées, dans une moindre mesure l'aripiprazole), l'acide valproïque/valproate (voir 10.7.1.1.) et, particulièrement dans la prévention des rechutes d'épisodes dépressifs, la lamotrigine (voir 10.7.1.2.). Les antidépresseurs ne sont pas recommandés comme traitement d'entretien des troubles bipolaires.

10.3.7.1. Sels de lithium

Les sels de lithium sont classés ici parmi les antidépresseurs, mais ils sont mieux définis comme «stabilisateurs de l'humeur» ou «thymorégulateurs».

Positionnement

– Voir 10.3.7.

Contre-indications

- Déshydratation, régime hyposodé, maladie d'Addison.
- Hypothyroïdie non traitée.
- Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde récent.
- Usage régulier de povidone iodée sur de grandes surfaces.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Le lithium est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Les signes d'intoxication sont entre autres des tremblements sévères, des vertiges, des fasciculations, des myoclonies, des convulsions, de la confusion, de la stupeur allant jusqu'au coma. Après une intoxication, la sensibilité aux effets indésirables neurologiques est plus prononcée. Des séquelles neurologiques sont possibles.
- Nausées, diarrhée, sédation, tremblements fins: fréquents, surtout 2 à 4 heures après la prise, le plus souvent transitoires.
- Baisse de la fonction rénale.
- Polyurie, soif, rarement diabète insipide néphrogénique.
- Modifications électrocardiographiques, troubles du rythme cardiaque, ataxie, dysarthrie, convulsions et désorientation, surtout lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 1 mmol/l.

- Goitre et/ou hypothyroïdie.
- Hyperparathyroïdie et hypercalcémie.
- Prise de poids.
- Lésions cutanées: acné, psoriasis, alopecie.

Grossesse et allaitement

– Le fait de ne pas traiter un trouble bipolaire pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes chez la mère et chez l'enfant.

– **Forte suspicion d'effets tératogènes (surtout des malformations cardiaques) dus au lithium; il est donc préférable d'éviter l'utilisation de lithium pendant le premier trimestre de la grossesse et si nécessaire: maintenir les concentrations plasmatiques aussi faibles et constantes que possible. L'utilisation de lithium en fin de grossesse est également à éviter étant donné le risque de toxicité chez le fœtus et le nouveau-né. Lors de l'utilisation de lithium pendant la grossesse, une surveillance supplémentaire est requise.**

– L'utilisation de lithium est à déconseiller pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité (p.ex. syndrome malin des antipsychotiques) en cas d'association avec des antipsychotiques.
- Augmentation de la lithémie avec risque accru d'effets indésirables en cas de prise d'AINS, d'IECA ou de sartans et en cas de déplétion sodée (suite à la prise de diurétiques, à un régime pauvre en sel, à des vomissements ou de la diarrhée).

Précautions particulières

- Avant d'instaurer un traitement au lithium, une évaluation de la fonction rénale et thyroïdienne est nécessaire, ainsi qu'un ECG.
- Une semaine après l'initiation du traitement, après des ajustements de dose ou en cas de maladie intermittente, la lithémie doit être évaluée.
- Il est souhaitable d'évaluer au moins tous les six mois la lithémie, la fonction rénale et thyroïdienne et l'ionogramme (Na, K, Ca).
- Un régime pauvre en sel et une déshydratation doivent être évités.
- Le lithium doit, si possible, être diminué progressivement (risque accru de déclencher un nouvel épisode maniaque ou dépressif en cas d'arrêt brutal).

– Chez les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse, il est conseillé de recourir à des méthodes de contraception efficaces en cas de traitement au lithium, en tenant compte des interactions possibles.

Posologie


– La posologie doit être adaptée individuellement, étant donné les grandes variations interindividuelles en ce qui concerne la cinétique du lithium et la sensibilité au lithium qui augmente avec l'âge.

– L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la lithémie qui est mesurée environ 12 heures après la

dernière prise. Une lithémie entre 0,6 et 0,8 mmol/l est souhaitable pour le traitement d'entretien; des concentrations plus faibles sont préférables chez les personnes âgées.

– En cas d'insuffisance rénale, une réduction de la posologie et une surveillance rapprochée s'imposent.

Posol. 400 mg à 1,2 g p.j. en 2 à 3 prises en début de traitement et 1 prise en cas de taux plasmatiques stables

CAMCOLIT (Movianto) 

lithium, carbonate
compr. (séc.)
100 x 400 mg

R/b O 24,17 €

10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie

Ce chapitre reprend:

- les médicaments utilisés dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou TDAH)
- les médicaments utilisés dans la narcolepsie.

Positionnement

– TDAH

- Voir *Folia de février 2016* et *Fiche de transparence «TDAH»*.
- L'instauration d'un traitement médicamenteux du TDAH ne se justifie qu'après diagnostic par une équipe spécialisée. Chez l'enfant de moins de 6 ans, la plus grande réserve s'impose. Dans des études chez des enfants atteints d'un TDAH sévère, un effet symptomatique a été observé à court terme sur les principaux symptômes que sont l'hyperactivité, l'impulsivité et le manque d'attention.
- Le méthylphénidate (un sympathicomimétique indirect apparenté à l'amphétamine) et l'atomoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline) sont utilisés chez les enfants et (*off label*) chez les adultes présentant des troubles de l'attention associés à une hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou TDAH), si une prise en charge non médicamenteuse seule s'avère insuffisante. La dexamphétamine est parfois prescrite sous forme de préparation magistrale sans preuve convaincante de son efficacité. La guanfacine (un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques) est utilisée dans le traitement du TDAH chez l'enfant en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants. [voir *Folia de février 2017*].
- Les données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de ces médicaments restent limitées. Le méthylphénidate bénéficie du plus long recul d'utilisation. On ne dispose toutefois que de très peu d'études comparatives entre les différentes options médicamenteuses.
- Le traitement, souvent à vie, de patients adultes atteints de TDAH avec des médicaments dont l'efficacité et l'innocuité à long terme n'ont pas été suffisamment démontrées, appelle une grande prudence. Notamment en raison de la dépendance que peuvent créer certains médicaments.

– Narcolepsie

- La prise en charge de la narcolepsie est très spécialisée. Le méthylphénidate, le modafinil et le pitolisant ont un effet positif sur la somnolence et la vigilance diurnes; le sommeil n'est cependant pas normalisé.
- L'oxybate a des propriétés pharmacologiques complexes, et son usage est réservé aux cas de narcolepsie avec cataplexie; il améliore le sommeil profond durant la nuit; un effet positif sur la somnolence diurne n'a pas été clairement démontré.
- Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité des différents médicaments entre eux.

Indications (synthèse du RCP)

- Méthylphénidate: TDAH et narcolepsie.
- Atomoxétine: TDAH.
- Guanfacine: TDAH.
- Modafinil: narcolepsie avec ou sans cataplexie.
- Oxybate: narcolepsie avec cataplexie.
- Pitolisant: narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Contre-indications

- Méthylphénidate: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladie cardio-vasculaire, dépression sévère, psychose, troubles bipolaires et hyperthyroïdie.
- Atomoxétine et modafinil: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladies cardio-vasculaires.
- Guanfacine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro. 6.2.2.*).
- Modafinil: grossesse.
- Oxybate: dépression sévère.

– Pitolisant: période d'allaitement; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*zie Intro.6.2.2.*), insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Céphalées, instabilité émotionnelle, nervosité, agitation et anorexie, nausées, douleurs abdominales: fréquent et généralement dose-dépendant.
- Convulsions, comportement compulsif et réactions psychotiques: rares mais graves, surtout en cas de surdosage.
- Atomoxétine: aussi sédation fréquente; rarement: troubles hépatiques graves, comportements suicidaires, retard de croissance pendant le traitement, sans influence sur la taille finale.
- Méthylphénidate: aussi insomnie fréquente; retard de croissance pendant le traitement, généralement sans influence sur la taille finale [*voir Folia de juillet 2017*].
- Méthylphénidate et atomoxétine: palpitations, augmentation de la pression artérielle. Aussi augmentation possible du risque cardio-vasculaire en cas d'utilisation chronique, mais les données récentes sont rassurantes à condition que les contre-indications soient prises en compte [*voir Folia de novembre 2016*].
- Guanfacine: aussi sédation, somnolence, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle QT, prise de poids.
- Modafinil: aussi syndrome de Stevens-Johnson.
- Oxybate: aussi nausées et vomissements; troubles du sommeil et dépression respiratoire (entre autres apnées du sommeil), troubles neurologiques (céphalées, vertiges) et psychiatriques (notamment risque d'abus, psychose); énurésie.
- Pitolisant: aussi nausées et vomissements, troubles du sommeil, dépression, prise de poids; rare: allongement de l'intervalle QT.

Grossesse et allaitement

- Modafinil: risque accru d'anomalies congénitales (cardiaques), retard de croissance possible.

Interactions

- Atomoxétine et méthylphénidate: poussées d'hypertension en cas d'association à des inhibiteurs des MAO; risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Méthylphénidate: fausse impression de ne pas être sous l'influence de l'alcool.
- Guanfacine: risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*); la guanfacine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Oxybate: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments sédatifs ou à l'alcool.
- Pitolisant: diminution possible de son efficacité par des médicaments ayant des propriétés antihistaminiques tels que les antidépresseurs tricycliques et les antihistaminiques H₁; risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*zie Intro.6.2.2.*).
- L'atomoxétine est un substrat du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le modafinil est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 et un inducteur du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le pitolisant est un substrat et un inducteur du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur du CYP2D6.

Précautions particulières

- Il est recommandé de contrôler régulièrement la pression artérielle et la fréquence cardiaque, le poids et la croissance.
- La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de convulsions.
- Méthylphénidate: il est préférable de ne pas administrer le médicament le soir. Le méthylphénidate est parfois vendu illégalement et utilisé comme stimulant à des fins récréatives.
- Atomoxétine: prudence en cas d'atteinte hépatique et chez les métaboliseurs lents.
- Guanfacine: prudence chez les patients avec des antécédents d'hypotension, de bradycardie, de syncope ou de maladie cardio-vasculaire.
- Oxybate: risque élevé d'usage abusif.

Atomoxétine

Posol. TDAH: enfants à partir de 6 ans et adolescents:
- moins de 70 kg: départ 0,5 mg/kg/j., à augmenter éventuellement jusqu'à max. 1,2 mg/kg/j. en 1 à 2 prises
- plus de 70 kg: 40 mg p.j., à augmenter éventuellement après 1 semaine jusqu'à 80 mg p.j. en 1 à 2 prises

STRATTERA (Eli Lilly) ▽

atomoxétine (chlorhydrate)			
gél.			
7 x 10 mg	R/		30,97 €
7 x 18 mg	R/		30,97 €
7 x 25 mg	R/		30,97 €
28 x 25 mg	R/		93,30 €
7 x 40 mg	R/		30,97 €
28 x 40 mg	R/		93,30 €
28 x 60 mg	R/		93,30 €
28 x 80 mg	R/		120,90 €
28 x 100 mg	R/		120,90 €

Guanfacine

Posol. TDAH: enfants à partir de 6 ans et adolescents: 1 mg 1 x p.j. à augmenter éventuellement à raison de 1 mg par semaine jusqu'à max. 0,12 mg/kg/j. en 1 prise

INTUNIV (Takeda) ▽ ▽ (R)

guanfacine (chlorhydrate)			
compr. lib. prol.			
28 x 1 mg	R/		81,13 €
28 x 2 mg	R/		84,10 €
28 x 3 mg	R/		87,07 €
28 x 4 mg	R/		101,61 €

Méthylphénidate

Posol. TDAH: enfants à partir de 6 ans et adolescents:
- compr.: départ 0,25-0,5 mg/kg/j. (5 à 10 mg p.j.), à augmenter éventuellement jusqu'à 2 mg/kg/j. (max. 60 mg p.j.) en 2 à 3 prises
- lib. prolongée/modifiée: 18 à 20 mg p.j., à augmenter éventuellement jusqu'à 40 à 54 mg p.j. en 1 prise

CONCERTA (Janssen-Cilag) (R) ▽

méthylphénidate, chlorhydrate			
compr. lib. prol.			
30 x 18 mg	R/		56,33 €
30 x 27 mg	R/		62,69 €
30 x 36 mg	R/		69,03 €
30 x 54 mg	R/		82,38 €
(assimilé aux stupéfiants)			

EQUASYM (Takeda) (R) ▽

méthylphénidate, chlorhydrate			
gél. lib. modif. XR			
30 x 10 mg	R/b!	O	17,91 €
30 x 20 mg	R/b!	O	22,85 €
30 x 30 mg	R/b!	O	27,30 €
(assimilé aux stupéfiants)			

MEDIKINET (Medice) (R) ▽

méthylphénidate, chlorhydrate			
compr. (sec.)			
30 x 5 mg	R/		3,85 €
30 x 10 mg	R/		6,42 €
30 x 20 mg	R/		12,84 €
(assimilé aux stupéfiants)			

MEDIKINET (Medice) (R) ▽ ▽

méthylphénidate, chlorhydrate			
gél. lib. modif. Retard			
30 x 5 mg	R/		18,81 €
30 x 10 mg	R/		29,42 €
30 x 20 mg	R/		48,64 €
30 x 30 mg	R/		55,67 €
30 x 40 mg	R/		61,17 €
(assimilé aux stupéfiants)			

METHYLFENIDAAT SANDOZ (Sandoz) (R) ▽

méthylphénidate, chlorhydrate			
compr. lib. prol. Retard			
30 x 18 mg	R/		44,80 €
30 x 36 mg	R/		56,09 €
30 x 54 mg	R/		66,50 €
(assimilé aux stupéfiants)			

METHYLPHENIDATE MYLAN (Mylan) (R) ▽

méthylphénidate, chlorhydrate			
compr. lib. prol. Retard			
30 x 18 mg	R/		44,80 €
compr. lib. prol. (sec.) Retard			
30 x 27 mg	R/		49,57 €
30 x 36 mg	R/		56,08 €
30 x 54 mg	R/		66,50 €
(assimilé aux stupéfiants)			

RILATINE (Novartis Pharma) (R) ▽

méthylphénidate, chlorhydrate			
compr. (sec.)			
20 x 10 mg	R/b!	O	8,00 €
gél. lib. modif. Modified Release			
30 x 10 mg	R/		21,74 €
30 x 20 mg	R/b!	O	22,85 €
30 x 30 mg	R/b!	O	27,30 €
30 x 40 mg	R/		62,82 €
(assimilé aux stupéfiants)			

Modafinil**PROVIGIL (Teva) (R)**

modafinil			
compr.			
90 x 100 mg	R/b!	O	64,91 €

Oxybate**OXYBATE ACCORD (Accord) ▽**

oxybate, sodium			
sol.			
180 ml 500 mg/1 ml	U.H.		[154 €]
(stupéfiant)			

XYREM (UCB) ▽

oxybate, sodium			
sol.			
180 ml 500 mg/1 ml	U.H.		[154 €]
(stupéfiant)			

Pitolisant**WAKIX (Bioprojet Benelux) ▽ (R)**

pitolisant (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
30 x 4,5 mg	U.H.		[370 €]
30 x 18 mg	U.H.		[370 €]
(médicament orphelin)			

10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance

Ce chapitre reprend:

- les médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool
- les médicaments utilisés dans la dépendance tabagique
- les médicaments de la dépendance aux opioïdes.

10.5.1. MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'ALCOOLISME

Positionnement

- Prévention des rechutes
 - *Voir Folia d'avril 2016.*
 - La prise en charge psychosociale constitue la pierre angulaire de la prévention des rechutes. Les médicaments n'ont qu'une place limitée, et ne se justifient qu'en association à une prise en charge psychosociale.
 - L'acamprostate, un médicament apparenté au GABA, et la naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes (*voir 10.5.3.*), ont un effet modeste sur le maintien de l'abstinence alcoolique.
 - Le nalméfène, un antagoniste des récepteurs opioïdes apparenté à la naltrexone, n'a qu'une place limitée pour aider à réduire la consommation d'alcool des patients non abstinents.
 - Le disulfirame est utilisé comme thérapie dissuasive; il existe peu de données concernant son efficacité et son innocuité; il a une place limitée. Il peut être utilisé chez des patients motivés et bien suivis dans le but d'atteindre l'abstinence. Il peut être débuté au plus tôt 24 heures après la consommation d'alcool, en raison de sa longue demi-vie.
 - Le baclofène (un analogue du GABA, *voir 10.8.*) pourrait, à doses modérées (jusqu'à 80 mg), aider certains patients à mieux contrôler leur consommation d'alcool. Il n'a pas été prouvé que des doses plus élevées améliorent l'efficacité ; de plus, le profil d'innocuité à de telles doses est défavorable en raison d'effets indésirables graves et d'une mortalité accrue. L'utilisation dans l'alcoolisme ne figure pas comme indication dans le RCP.
- Sevrage éthylique
 - *Voir Folia de mars 2016.*
 - En cas de sevrage, qu'il soit planifié ou non, des manifestations de sevrage peuvent survenir et il existe un risque accru d'encéphalopathie de Wernicke.

- Les manifestations de sevrage légères à modérément sévères ne nécessitent souvent pas de traitement médicamenteux.
- Des benzodiazépines, surtout le diazépam et le lorazépam (*voir 10.1.1.*) sont indiqués dans le sevrage éthylique aigu, pour réduire le risque de délire et éviter l'apparition de crises épileptiques.
- Les antipsychotiques peuvent avoir une place dans la prise en charge du sevrage éthylique. Le tiapride (un antipsychotique de la classe des benzamides, *voir 10.2.3.*) est proposé, sans beaucoup de preuves, dans l'agitation psychomotrice lors du sevrage éthylique.
- La thiamine (vitamine B₁) est importante dans la prévention et le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke (*voir 14.2.2.1.*).

Contre-indications

- Acamprostate: insuffisance rénale (RCP).
- Disulfirame: insuffisance cardiaque, coronaropathie, hypertension, (antécédents d') accident vasculaire cérébral, psychose, troubles sévères de la personnalité, risque suicidaire, insuffisance hépatique (RCP).
- Nalméfène: traitement concomitant par des analgésiques morphiniques, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Acamprostate, disulfirame et nalméfène: sur le site [Web geneesmiddelenbijelevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijelevercirrose.nl), l'acamprostate, le disulfirame et le nalméfène sont considérés comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Acamprostate: rash, prurit et troubles gastro-intestinaux (diarrhée), impuissance et perte de la libido.
- Disulfirame: troubles du goût, rash, céphalées, somnolence, hépatotoxicité, convulsions, polyneuropathies. En cas d'ingestion d'alcool pendant le traitement par le disulfirame: bouffées de chaleur, céphalées, parfois collapsus

cardiovasculaire pouvant être fatale; ces réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à deux semaines après la dernière prise de disulfirame.

– Nalméfène: insomnie, céphalées, vertiges, nausées, palpitations, spasmes musculaires; rarement hallucinations, confusion.

Grossesse et allaitement

– **Grossesse.** L'alcool constitue un risque majeur pour l'enfant à naître (risque de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale). Les données sont insuffisantes pour déterminer le risque de l'acamprosate, du disulfirame, du nalméfène et de la naltrexone chez l'enfant à naître. Il est préférable d'arrêter l'alcool sans la prise de ces médicaments. **Le disulfirame peut contribuer au syndrome d'alcoolisme fœtal, si la femme enceinte consomme quand même de l'alcool pendant le traitement.**

– **Allaitement.** En cas de dépendance à l'alcool, l'allaitement n'est pas recommandé. La naltrexone n'est que partiellement excrétée dans le lait maternel. Des données sur l'acamprosate, le disulfirame et le nalméfène manquent.

Interactions


– Disulfirame: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K; risque de réactions psychotiques en cas d'utilisation simultanée de métronidazole (jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame); risque de troubles du comportement et de la coordination en cas d'utilisation simultanée d'isoniazide. Le disulfirame est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro. 6.3.*).

– Nalméfène: en association à des opioïdes, manifestations de sevrage ou de perte de l'effet analgésique de l'opioïde.

Acamprosate

Posol.

- jusqu'à 60 kg: 4 compr. p.j. en 3 prises (2 compr. le matin, 1 compr. le midi et 1 compr. le soir); à partir de 60 kg: 6 compr. p.j. en 3 prises (2 compr. le matin, le midi et le soir)
- la durée de traitement recommandée est d'un an

CAMPRAL (Merck) 

acamprosate, calcium
compr. gastro-résist.
84 x 333 mg
168 x 333 mg

R/c O 15,83 €
R/c O 25,43 €

Disulfirame

Posol.


- début: 2 compr. p.j. pendant 2 à 3 jours
- entretien: déterminer de manière individuelle; généralement 1/4 à 1/2 compr. p.j.

ANTABUSE (Sanofi Belgium)

disulfirame
compr. (séc. en 4) R/ 6,82 €
50 x 400 mg

Nalméfène

Posol. 1 compr. à la demande, max. 1 x p.j.

SELINCRO (Lundbeck) 

nalméfène (chlorhydrate)
compr. pellic.
7 x 18,06 mg R/c O 31,26 €
14 x 18,06 mg R/c O 55,90 €

10.5.2. MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LE TABAGISME

Positionnement

– Voir *Fiche de transparence «Sevrage tabagique»*.

– La substitution nicotinique, la bupropionne (voir 10.3.2.3.), la nortriptyline (voir 10.3.2.1.) et la varénicline sont utilisées pour faciliter la diminution et l'arrêt du tabagisme; ces médicaments diminuent les manifestations de sevrage. L'arrêt du tabagisme ne figure pas comme indication dans le RCP de la spécialité à base de nortriptyline.

– L'efficacité de la varénicline est supérieure à celle des autres traitements qui ont tous un effet plus ou moins comparable. L'efficacité à plus long terme de tous les traitements est limitée. L'expérience avec les substituts de nicotine est la plus grande; leur profil d'innocuité semble être le plus favorable.

– L'association de nortriptyline, de bupropionne ou de varénicline à une substitution nicotinique n'est pas utile chez la majorité des patients.

– Ces médicaments ne se justifient que chez les fumeurs motivés, en association à un accompagnement comportemental. Chez les patients motivés pour le sevrage tabagique, la réduction de la consommation de cigarettes avant la date d'arrêt prévue n'offre aucun avantage [voir *Folia de juin 2017*].

– Il ressort d'études que l'e-cigarette permet rarement d'arrêter de fumer des cigarettes normales; le plus souvent, elle permet une réduction du nombre de cigarettes fumées par jour. L'innocuité à court et à long terme n'est pas claire, on signale de plus en plus de cas de surdosage de nicotine et de

toxicité grave de certains coproduits ajoutés.

Grossesse et allaitement

– Voir *Folia de juillet 2016*

– Fumer pendant la grossesse est nocif. Il est certainement préférable de privilégier les mesures non médicamenteuses facilitant l'arrêt du tabagisme, mais étant donné l'importance de l'arrêt du tabagisme, des options médicamenteuses peuvent aussi être utilisées pendant la grossesse. Les *substituts nicotiques* à libération discontinue (chewing-gum, comprimés à sucer, spray buccal, solution pour inhalation) sont à préférer. Par mesure de précaution, il est toutefois préférable de les éviter pendant le premier trimestre de la grossesse. Pour la varécline, on ne dispose pas de données de qualité concernant son innocuité pendant la grossesse. **La bupropion est à déconseiller pendant la grossesse.**

– Il est préférable de ne pas allaiter pendant 2 à 3 heures après l'utilisation de chewing-gum, de comprimés, de spray ou d'inhalateur contenant de la nicotine.

10.5.2.1. Substitution nicotinique

Positionnement

– Voir 10.5.2.

Contre-indications

– Troubles cardio-vasculaires récents ou instables.

Effets indésirables

– Irritation au niveau du site d'administration (muqueuses, peau).

– Hoquet, nausées en cas d'administration orale.

– Vertiges, céphalées et palpitations, surtout en cas de surdosage.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.5.2.

Précautions particulières

– Il est de plus en plus fréquent, en cas de diminution assistée du tabagisme, de commencer un traitement de substitution avant l'arrêt du tabagisme ou d'associer différentes formes de substitution nicotinique. La poursuite du tabagisme pendant le traitement ou l'association de différentes formes d'administration de nicotine peut provoquer une intoxication à la nicotine: nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, transpiration, céphalées, vertiges, troubles de l'audition et faiblesse.

– Ces dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir *Folia de septembre 2012*].

Posologie

– Pour la posologie des différentes préparations, voir le RCP.

NICORETTE (Johnson & Johnson Consumer)

nicotine (résinate)	
gomme à mâcher médic.	
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
gomme à mâcher médic. Freshmint	
30 x 2 mg	7,75 €
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
gomme à mâcher médic. Fruit	
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
past. oromuq. Freshmint	
80 x 2 mg	25,79 €
80 x 4 mg	25,79 €
nicotine	
vapeur inhal. Inhaler [cart.]	
42 x 10 mg	33,45 €
sol. spray oromuq. Fruit & Mint	
1 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	31,65 €
sol. spray oromuq. Mint	
1 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	31,65 €
2 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	52,90 €
dispositif transderm. Invisi Patch	
14 x 10 mg/16 h (15,75 mg/9 cm ²)	42,25 €
14 x 15 mg/16 h (23,625 mg/13,5 cm ²)	42,25 €
14 x 25 mg/16 h (39,375 mg/22,5 cm ²)	42,25 €
28 x 25 mg/16 h (39,375 mg/22,5 cm ²)	69,90 €
(contient: aluminium)	

NICOTINELL (GSK)

nicotine (polacriline)	
gomme à mâcher médic. Cool Mint	
96 x 2 mg	20,92 €
96 x 4 mg	26,63 €
gomme à mâcher médic. Fruit	
96 x 2 mg	20,92 €
nicotine	
dispositif transderm.	
21 x 7 mg/24 h (17,5 mg/10 cm ²)	54,84 €
21 x 14 mg/24 h (35 mg/20 cm ²)	59,36 €
21 x 21 mg/24 h (52,5 mg/30 cm ²)	69,00 €
(contient: aluminium)	

NIQUITIN (Omega)

nicotine (résinate)	
compr. à sucer oromuq. Minilozenge	
60 x 1,5 mg	23,45 €
20 x 4 mg	9,45 €
60 x 4 mg	23,45 €
nicotine	
dispositif transderm. Clear	
14 x 7 mg/24 h (36 mg/1,6 cm ²)	42,45 €
14 x 14 mg/24 h (78 mg/3,2 cm ²)	42,45 €
21 x 14 mg/24 h (78 mg/3,2 cm ²)	55,45 €
14 x 21 mg/24 h (114 mg/4,7 cm ²)	42,45 €
21 x 21 mg/24 h (114 mg/4,7 cm ²)	55,45 €
(contient: aluminium)	

10.5.2.2. Bupropion

La bupropion (syn. amfébutamone) est disponible comme médicament pour faciliter l'arrêt du tabagisme et comme antidépresseur (sous le nom de spécia-

lité Wellbutrin®, voir 10.3.2.3.); elle inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Positionnement

– Voir 10.5.2.

Contre-indications

- Antécédents de convulsions, boulimie ou *anorexia nervosa*.
- Tumeur au niveau du système nerveux central.
- Sevrage aigu alcoolique ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Troubles bipolaires, schizophrénie.
- Usage concomitant d'un inhibiteur des MAO.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Ceux des antidépresseurs (voir 10.3.2.) et ceux des stimulants centraux (voir 10.4.).
- Insomnie (fréquent), convulsions (rare).
- Fièvre.
- Troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, sécheresse de la bouche.
- Céphalées.
- Rash.
- Hypertension.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.5.2.
- **La bupropione, comme tout antidépresseur, est à éviter autant que possible pendant la grossesse (voir 10.3.).**

Interactions

- **Effets indésirables graves tels qu'une hypertension et des crises hyperpyrétiques pouvant être fatales en cas d'association à des inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs).**
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres substances pouvant provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8.).
- La bupropione peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- Débuter le traitement tant que le patient fume encore; arrêter le tabagisme au cours de la deuxième semaine de traitement.
- Respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises successives.

- Si aucun effet n'a été constaté après 7 semaines, le traitement doit être interrompu.
- Il est parfois recommandé par prudence d'arrêter le traitement en diminuant progressivement la dose.

Posol. dose initiale: 150 mg p.j. en 1 prise pendant 6 jours; augmenter jusqu'à 300 mg p.j. en 2 prises pendant 7 semaines max.

ZYBAN (GSK)

bupropione, chlorhydrate
compr. lib. prol.
30 x 150 mg R/ 42,20 €
100 x 150 mg R/b! ⊕ 41,24 €

10.5.2.3. Varénicline

La varénicline est un agoniste partiel au niveau de certains récepteurs nicotiques à l'acétylcholine.

Positionnement

– Voir 10.5.2.

Effets indésirables

- Nausées, troubles du comportement alimentaire.
- Céphalées, troubles du sommeil.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Les signaux d'un risque de troubles neuropsychiatriques sévères (dépression et idées suicidaires) et d'accidents cardio-vasculaires n'ont pas été confirmés [voir *Folia de juin 2016 et Folia de juin 2017*].

Grossesse et allaitement

– Voir 10.5.2.

Précautions particulières

– L'arrêt brutal de varénicline doit être évité (risque de rechute, irritabilité, dépression, insomnie).

Interactions

– La varénicline peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.

Administration et posologie

- Débuter le traitement pendant que le patient fume encore; arrêter de fumer après 1 à 2 semaines de traitement.
- La durée du traitement est de 12 semaines, et peut être prolongée de 12 semaines.

Posol. dose initiale: 0,5 mg p.j. en 1 prise pendant 3 jours, ensuite 1 mg p.j. en 2 prises pendant les 4 jours suivants, ensuite 2 mg p.j. en 2 prises

CHAMPIX (Pfizer) O_3			
phase I			
varénicline (tartrate) 0,5 mg			
compr. pellic. (11)			
phase II			
varénicline (tartrate) 1 mg			
compr. pellic. (14)			
25 (11+14)	R/ c! O		40,93 €
varénicline (tartrate)			
compr. pellic.			
28 x 1 mg	R/		54,72 €
56 x 1 mg	R/		89,00 €
140 x 1 mg	R/ c! O		197,98 €

10.5.3. MÉDICAMENTS DE LA DÉPENDANCE AUX OPIOÏDES

Positionnement

– Voir *Folia novembre 2009 et février 2010*.

– Le soutien psychosocial reste la pierre angulaire de la prise en charge du patient souffrant de dépendance aux opioïdes; les médicaments ont une place importante mais uniquement comme traitement adjuvant dans le sevrage et le traitement de substitution. Le soutien psychosocial améliore l'efficacité du traitement de substitution.

– La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes centraux et périphériques, peut être indiquée en milieu spécialisé dans la dépendance aux opioïdes après une phase initiale de désintoxication, afin de stabiliser la situation. Elle est aussi parfois utilisée dans le cadre de la prévention des rechutes dans l'alcoolisme (voir 10.5.1.).

– Traitement de substitution

• Un traitement de substitution consiste à remplacer l'usage illégal d'opioïdes par un usage contrôlé de méthadone (par voie orale) ou de buprénorphine (par voie sublinguale, associée ou non à la naloxone; par voie sous-cutanée, sous forme de préparation dépôt). L'objectif est de diminuer l'envie (*craving*) d'opioïdes (l'héroïne p. ex.) et de favoriser la réintégration sociale du toxicomane. Un surdosage mais aussi un sous-dosage doivent être évités.

• Le traitement de substitution doit être supervisé par des personnes compétentes dans la problématique de la toxicomanie. Si la décision est prise de donner une ou plusieurs doses quotidiennes de méthadone ou de buprénorphine par voie sublinguale au patient, il importe de continuer à suivre le patient, et de délivrer les médicaments dans un emballage sécurisé pour les enfants. L'injection de buprénorphine par voie sous-cutanée sous forme de préparation

dépôt ne doit être effectuée que par un professionnel de la santé.

• Dans l'association fixe buprénorphine + naloxone, la buprénorphine est absorbée par voie sublinguale et la naloxone surtout par voie orale. La naloxone n'atteint pas la circulation générale, suite à l'effet de premier passage hépatique, sauf en cas de saturation du système enzymatique hépatique lors de l'utilisation de doses (trop) élevées. En cas d'usage abusif de cette association, par administration intraveineuse de comprimés écrasés, la naloxone inhibera l'effet de la buprénorphine et provoquera des symptômes de sevrage, l'effet de premier passage étant contourné.

– En cas de surdosage aigu aux opioïdes, la naloxone est utilisée (voir 20.1.1.7.).

Contre-indications

– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Méthadone et buprénorphine: celles des opioïdes (voir 8.3.).

– Naltrexone: utilisation concomitante d'opioïdes. Sur le site Web.geneesmiddelenbijlevercircrose.nl, la naltrexone est considérée comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

– Méthadone et buprénorphine: ceux des opioïdes (voir 8.3.).

– **Méthadone: aussi allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes.** Pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, voir *Intro.6.2.2.*

– Buprénorphine par voie sous-cutanée (préparation dépôt): réactions au site d'injection.

– Naltrexone: troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, palpitations, douleurs articulaires, céphalées, rarement hallucinations.

– Apparition de manifestations de sevrage en cas d'administration d'un agoniste partiel (buprénorphine) tandis que l'agoniste pur (héroïne, méthadone) exerce encore une activité.

Grossesse et allaitement

– **Grossesse: Opioïdes: dépression respiratoire et manifestations de sevrage chez le nouveau-né en cas d'utilisation chronique par la mère. En ce qui concerne les femmes enceintes avec dépendance aux opioïdes, voir *Folia de décembre 2006*.**

– Allaitement: l'utilisation d'opioïdes en période d'allaitement doit se faire qu'avec prudence.

Interactions

– Méthadone et buprénorphine: les interactions des opioïdes (voir 8.3.).

– **Méthadone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).**

– Naltrexone: risque de manifestations graves de sevrage si des opioïdes sont encore utilisés ou ont été utilisés dans la semaine précédant l'instauration du traitement.

– La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La méthadone est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Buprénorphine par voie sous-cutanée (préparation dépôt): **en cas d'injection par voie intravasculaire, il y a un risque de lésions au niveau des vaisseaux sanguins ou d'événements thromboemboliques.** Les préparations dépôt peuvent poser problèmes en cas de surdosage.

Méthadone

La dose est augmentée progressivement jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte, souvent entre 60 et 100 mg par jour pour la méthadone. La méthadone peut être prescrite en magistrale, p.ex. sous forme de gélules ou de sirop; les préparations magistrales à base de méthadone utilisées comme traitement de substitution dans le cadre d'une dépendance aux opioïdes ou d'un arrêt progressif des opioïdes, sont remboursées. Les formules mentionnées ici sont celles du «Formulaire Thérapeutique Magistral». Les comprimés de méthadone disponibles en spécialité (voir 8.3.1.) ne permettent pas d'adapter la dose.

Sirop 1 mg/ml (utiliser toujours la même concentration afin d'éviter les erreurs).

R/ Méthadone chlorhydrate cent milligrammes
Acide citrique anhydre 100 mg
Arôme de banane 100 mg
Glycérol 10 g
Sirop simple 40 g
Eau conservante q.s. ad 100 ml (= 112 g)

Gélules (la dose journalière totale doit être intégrée dans une seule gélule; la quantité de 40 mg est utilisée ici comme exemple)

R/ Méthadone chlorhydrate quarante milligrammes

Guar 50 mg
Excipient diluant A (lactose monohydraté très fin 99,5 g + silice colloïdale anhydre 0,50 g)
q.s. pour 1 gélule

Buprénorphine

Posol. voie sublinguale: dose initiale: 2 à 4 mg p.j. en 1 prise, augmenter progressivement jusqu'à 12 à 24 mg p.j. en 1 prise

BUVIDAL (Camurus) Ⓢ

buprénorphine
sol. inj. lib. prol. s.c. [ser. préremplie]

1 x 8 mg/0,16 ml	R/	99,24 €
1 x 16 mg/0,32 ml	R/	99,24 €
1 x 24 mg/0,48 ml	R/	99,24 €
1 x 32 mg/0,64 ml	R/	99,24 €
1 x 64 mg/0,18 ml	R/	391,80 €
1 x 96 mg/0,27 ml	R/	391,80 €
1 x 128 mg/0,36 ml	R/	391,80 €

(seulement pour le traitement de substitution; assimilé aux stupéfiants)

SUBUTEX (Indivior) Ⓢ

buprénorphine (chlorhydrate)
compr. subling.

7 x 2 mg	R/b Ⓢ	10,56 €
7 x 8 mg	R/b Ⓢ	22,59 €

(seulement pour le traitement de substitution; assimilé aux stupéfiants)

Naltrexone

Posol. prévention de rechutes dans l'alcoolisme: 50 mg p.j. en 1 prise

NALTREXONE ACCORD (Accord) Ⓢ

naltrexone, chlorhydrate
compr. pellic. (séc.)

28 x 50 mg	R/	58,18 €
------------	----	---------

Buprénorphine + naloxone

Posol. dose initiale 1 à 2 compr. de 2 mg/0,5mg, puis ajuster la dose par paliers de 2-8 mg de buprénorphine en fonction de l'état clinique et psychologique du patient, jusqu'à max. 24 mg p.j. de buprénorphine

LIBROXAR (SMB) Ⓢ

buprénorphine (chlorhydrate) 2 mg
naloxone (chlorhydrate) 0,5 mg
compr. subling.

7	R/b Ⓢ	8,59 €
28	R/b Ⓢ	20,42 €

buprénorphine (chlorhydrate) 8 mg
naloxone (chlorhydrate) 2 mg
compr. subling.

7	R/b Ⓢ	17,29 €
28	R/b Ⓢ	51,45 €

(seulement pour le traitement de substitution; assimilé aux stupéfiants)

SUBOXONE (Indivior) ®

buprénorphine (chlorhydrate) 2 mg		
naloxone (chlorhydrate) 0,5 mg		
compr. subling.		
7	R/b ⊖	8,91 €
28	R/b ⊖	21,16 €
buprénorphine (chlorhydrate) 8 mg		
naloxone (chlorhydrate) 2 mg		
compr. subling.		
7	R/b ⊖	17,90 €
28	R/b ⊖	53,57 €

(seulement pour le traitement de substitution;
assimilé aux stupéfiants)



10.6. Antiparkinsoniens

Les médicaments suivants sont discutés:

- la lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase
- les agonistes dopaminergiques
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (inhibiteurs de la COMT)
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (inhibiteurs de la MAO-B)
- les anticholinergiques
- les associations.

Positionnement

- Les antiparkinsoniens constituent un traitement symptomatique; pour aucun médicament, un ralentissement de l'évolution de la maladie n'a été prouvé.
- Chez les patients de plus de 60 ans les patients présentant une comorbidité ou des symptômes avec un fort impact sur la qualité de vie, on débute généralement le traitement avec la lévodopa + bensérazide (un inhibiteur de la dopadécarboxylase). Chez les patients plus jeunes, on débute souvent avec un agoniste dopaminergique ou un inhibiteur de la monoamine oxydase B. Le choix de ce traitement initial n'influence pas les résultats à long terme; le choix du traitement initial doit donc se faire individuellement.
- Même lorsque l'on débute le traitement avec un autre médicament que la lévodopa, il faudra dans la plupart des cas y ajouter de la lévodopa au cours de l'évolution de la maladie.
- La lévodopa agit plus rapidement et est plus efficace que les agonistes dopaminergiques, mais avec la lévodopa, il existe à long terme un risque accru de complications motrices (dyskinésies, diminution de la durée de l'effet et «phénomène on-off»).
- Pour limiter les complications motrices dues au traitement chronique par la lévodopa, la dose quotidienne de lévodopa peut être administrée en prises plus fréquentes. On peut aussi ajouter à la lévodopa un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la MAO-B ou un inhibiteur de la COMT («traitement adjuvant (*add-on*)»); ceci permet de diminuer la dose de lévodopa.
- L'utilisation de préparations à base de lévodopa à libération prolongée ne retarde pas l'apparition de complications motrices; elles peuvent être utilisées le soir afin d'éviter l'akinésie nocturne.
- L'association lévodopa + carbidopa (un inhibiteur de la dopadécarboxylase) en administration continue au moyen d'une sonde duodénale, et l'apomorphine par voie sous-cutanée sont parfois utilisées en cas d'effet insuffisant des autres traitements.
- Les anticholinergiques sont surtout actifs contre les tremblements. Il n'est cependant pas démontré que leur efficacité sur les tremblements soit supérieure à celle de la lévodopa. Leur usage se limite aux patients jeunes en raison des nombreux effets indésirables.
- L'amantadine n'a qu'une place limitée comme antiparkinsonien. Elle est surtout utilisée dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa. Elle n'est plus disponible en Belgique, mais elle peut être importée de pays voisins.
- Chez beaucoup de patients parkinsoniens, des problèmes psychiques surviennent au cours de la maladie, principalement des symptômes psychotiques, de la dépression et des troubles cognitifs. Une diminution de la dose des médicaments (surtout des anticholinergiques) peut apporter une amélioration. Dans le cas d'une psychose chez des patients parkinsoniens, la clozapine est le choix le mieux étudié; le traitement par d'autres antipsychotiques est contre-indiqué en raison du risque d'augmentation des symptômes moteurs. Dans la dépression dans le contexte de la maladie de Parkinson, il existe peu de données positives sur les ATC, les ISRS et les IRSN.

10.6.1. LÉVODOPA + INHIBITEUR DE LA DOPADÉCARBOXYLASE

La lévodopa est un précurseur de la dopamine. La lévodopa est toujours associée à un inhibiteur périphérique

de la dopadécarboxylase qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique afin de diminuer les effets indésirables périphériques de la dopamine (troubles gastro-intestinaux, plus rarement troubles du rythme cardiaque).

Positionnement

- Voir 10.6.
- La lévodopa + benserazide (un inhibiteur de la dopadécarboxylase) est utilisée soit en monothérapie au stade précoce de la maladie de Parkinson, soit en association à d'autres antiparkinsoniens, et ce pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa. Dans la préparation utilisée en sonde duodénale, la levodopa est associée à l'inhibiteur de la dopadécarboxylase carbidopa.
- L'effet sur la bradykinésie et la rigidité apparaît rapidement. Les tremblements sont souvent plus difficiles à traiter, et il faut parfois attendre plus longtemps avant d'obtenir une amélioration.

Contre-indications

- Infarctus du myocarde récent, arythmies sévères.
- Psychose.
- Glaucome à angle fermé.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Effets indésirables précoces, dose-dépendants et souvent passagers: nausées, constipation, hypotension orthostatique.
- Les patients âgés en particulier peuvent aussi présenter des troubles psychiques, somnolence et endormissements soudains [voir *Folia de février 2003*], agitation, confusion, dépression.
- Après plusieurs années de traitement par la lévodopa, on constate chez beaucoup de patients une diminution progressive de la durée d'action («wearing-off» ou «aggravation de fin de dose»), des dyskinésies (mouvements involontaires anormaux) et des épisodes imprévisibles de survenue d'un effet ou d'absence d'effet («phénomène on-off»).
- Effets indésirables tardifs plus rares: hallucinations, insomnie, cauchemars, psychose et délire.
- Comportement compulsif avec entre autres boulimie, addiction aux jeux et hypersexualité: rare [voir *Folia de mars 2019*].
- Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (voir *Intro.6.2.5.*).

Grossesse et allaitement

- **Allaitement:** la lévodopa inhibe la sécrétion de prolactine, et peut dès lors inhiber la lactation.

Interactions

- Des repas riches en protéines peuvent diminuer la résorption de la lévodopa.

A prendre de préférence avant ou 1 heure après le repas.

- Diminution de l'effet de la lévodopa en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprokinétiques.
- Augmentation de l'effet de la lévodopa avec les inhibiteurs de la COMT (voir 10.6.3.) et les inhibiteurs de la MAO-B (voir 10.6.4.) nécessitant parfois une réduction de la dose.
- Crises hypertensives en cas d'association à des inhibiteurs de la MAO non sélectifs.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Hypotension orthostatique excessive en cas d'association à des antihypertenseurs et à d'autres médicaments à effet hypotenseur (comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) ou à l'alcool.
- Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de prise de fer; un intervalle entre la prise des deux substances est recommandé.

Précautions particulières

- La prudence s'impose lors d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme cardiaque et d'affections coronariennes, chez les patients atteints d'un glaucome à angle ouvert chronique, et dans une moindre mesure chez les diabétiques (dérégulation de la glycémie).
- Il faut éviter d'arrêter brutalement le traitement en raison du risque de syndrome malin des antipsychotiques.
- La dose doit être augmentée progressivement, surtout chez les personnes âgées.
- Pendant le traitement, il peut y avoir une coloration brun noir des urines en raison des métabolites de la lévodopa.
- Le risque de développer un mélanome est plus élevé chez les patients parkinsoniens, mais aucune relation causale avec des médicaments n'a pu être établie.

Lévodopa + bensérazide

Posol. per os:
débiter par 50 à 100 mg de lévodopa 3 x p.j., à augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 400 à 800 mg p.j. en au moins 3 prises (max. 1,6 g p.j.)

PROLOPA 125 (Roche)

lévodopa 100 mg bensérazide (chlorhydrate) 25 mg compr. disp. (séc.) 100	R/b ⊕	20,22 €
gél. lib. prol. HBS 100	R/b ⊕	20,22 €

PROLOPA 250 (Roche)

lévodopa 200 mg bensérazide (chlorhydrate) 50 mg compr. (séc. en 4) 100	R/b ⊕	28,97 €
--	-------	---------

Lévodopa + carbidopa**DUODOPA (AbbVie) ▽**

lévodopa 20 mg/1 ml carbidopa 5 mg/1 ml gel gastro-ent. 7 x 100 ml	U.H.	[759 €]
(administration par sonde duodénale; médicament orphelin)		

10.6.2. AGONISTES DOPAMINERGIQUES

La bromocriptine est un dérivé de l'ergot; l'apomorphine, le pramipexole, le ropinirole et la rotigotine ne sont pas des dérivés de l'ergot.

Positionnement

– Voir 10.6.

– Les agonistes dopaminergiques sont utilisés soit en monothérapie au stade précoce de la maladie de Parkinson, soit en association à la lévodopa pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa. Ces agonistes dopaminergiques doivent être administrés à doses progressivement croissantes.
– Etant donné le risque de réactions fibrotiques avec les dérivés de l'ergot, la bromocriptine n'est certainement pas un premier choix (voir la rubrique «Effets indésirables»).

– L'apomorphine est parfois utilisée par voie sous-cutanée pendant des périodes prolongées ou fréquentes d'akinésie réfractaire au traitement (périodes «off»). Elle est administrée en injections intermittentes ou en perfusion sous-cutanée.

– Certains agonistes dopaminergiques, surtout le ropinirole, le pramipexole et la rotigotine, sont parfois utilisés dans le *restless legs syndrome* ou syndrome des jambes sans repos [voir *Folia de février 2015*]. Indication uniquement

reprise dans le RCP du pramipexole et de la rotigotine.

– La bromocriptine est également utilisée pour la prévention ou la suppression de la lactation post-partum chez les femmes qui ne savent ou ne peuvent pas allaiter [voir 6.8.].

Contre-indications

– Apomorphine: dépression respiratoire; démence; troubles psychomoteurs; insuffisance hépatique (RCP).
– Bromocriptine: troubles psychotiques sévères ou antécédents de tels troubles; maladies cardio-vasculaires sévères, hypertension non contrôlée, hypertension artérielle gravidique, (pré-)éclampsie; réactions inflammatoires fibrotiques, valvulopathie.
– Ropinirol: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Les effets indésirables précoces de la lévodopa, p.ex. hypotension orthostatique, nausées, constipation et somnolence.

– Hallucinations ou réactions psychotiques: rare aux doses usuelles, mais plus fréquent chez les personnes âgées.

– Somnolence et endormissement soudain [voir *Folia de février 2003*]. Influence négative possible sur l'aptitude à conduire.

– Comportement compulsif, p.ex. boulimie, jeux pathologiques et hypersexualité: fréquent [voir *Folia de mars 2019*].

– Oedème des membres inférieurs.

– Risque de syndrome malin des anti-psychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (voir *Intra. 6.2.5.*).

– Bromocriptine: spasmes vasculaires, réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée [voir *Folia de juin 2003*].

– Rotigotine: réactions cutanées fréquentes avec les systèmes transdermiques.

Grossesse et allaitement

– Les agonistes dopaminergiques inhibent la sécrétion de prolactine, et peuvent dès lors inhiber la lactation (voir 6.8. et *Folia de novembre 2014*).

Interactions

– Diminution de l'effet des agonistes dopaminergiques en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprokinétiques.

– Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– Hypotension orthostatique en cas d'association à d'autres médicaments à effet hypotenseur (p.ex. les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) ou à l'alcool.

– La bromocriptine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

– Le ropinirole est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Une échographie cardiaque est recommandée avant l'instauration d'un traitement par la bromocriptine, et est à répéter ensuite régulièrement.

– Un suivi rapproché s'impose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et en cas de maladie de Raynaud.

– Bromocriptine: un suivi rapproché s'impose également en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

– Pramipexole et ropinirole: prudence chez les patients présentant des troubles psychiques ou une affection cardiovasculaire sévère.

– Les dispositifs transdermiques à base de rotigotine contiennent de l'aluminium. En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir Folia de septembre 2012].

Apomorphine

APO-GO-AMP (EG)

apomorphine, chlorhydrate
sol. inj./perf. s.c. [amp.]
5 x 50 mg/5 ml R/b! O 145,51 €

APO-GO-PEN (EG)

apomorphine, chlorhydrate
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
5 x 30 mg/3 ml R/b! O 174,40 €

APOMORPHINE HCL STEROP (Sterap)

apomorphine, chlorhydrate
sol. inj./perf. s.c. [amp.]
10 x 5 mg/1 ml R/ 32,46 €

Bromocriptine

Posol.

- maladie de Parkinson: 1,25 mg p.j. en 1 prise, augmenter progressivement jusqu'à max. 30 mg p.j. en 2 à 3 prises
- prévention et suppression de la lactation: 2 x p.j. 2,5 mg pendant 2 semaines ou 2 x p.j. 2,5 mg pendant 1 semaine suivi par 1 x p.j. 2,5 mg le soir pendant 2 semaines

PARLODEL (Meda Pharma)

bromocriptine (mésilate)
compr. (séc.)
30 x 2,5 mg R/b! O 12,89 €

Pramipexole

Posol.

- maladie de Parkinson: 0,26 mg p.j., augmenter progressivement jusqu'à 3,3 mg p.j. en 3 prises; pour lib. prolongée: 0,26 à 3,15 mg p.j. en 1 prise
- restless legs syndrome: 0,09 mg, jusqu'à max. 0,54 mg p.j., 2 à 3 heures avant le coucher

MIRAPEXIN (Boehringer Ingelheim)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! ⊕ 12,09 €
100 x 0,7 mg R/b! ⊕ 68,36 €
compr. lib. prol.
30 x 0,26 mg R/b! ⊕ 15,08 €
100 x 1,05 mg R/b! ⊕ 95,39 €
100 x 2,1 mg R/b! ⊕ 181,30 €
100 x 3,15 mg R/b! ⊕ 267,20 €

OPRYMEA (KRKA)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! ⊕ 12,09 €
100 x 0,18 mg R/b! ⊕ 22,38 €
30 x 0,7 mg R/b! ⊕ 29,78 €
100 x 0,7 mg R/b! ⊕ 68,36 €
compr. lib. prol.
30 x 0,26 mg R/b! ⊕ 15,08 €
100 x 0,26 mg R/b! ⊕ 31,29 €
30 x 0,52 mg R/b! ⊕ 25,14 €
100 x 0,52 mg R/b! ⊕ 55,97 €
30 x 1,05 mg R/b! ⊕ 40,16 €
100 x 1,05 mg R/b! ⊕ 95,39 €
30 x 1,57 mg R/b! ⊕ 56,76 €
100 x 1,57 mg R/b! ⊕ 137,86 €
30 x 2,1 mg R/b! ⊕ 73,85 €
100 x 2,1 mg R/b! ⊕ 181,30 €

PRAMIPEXOLE EG (EG)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
100 x 0,18 mg R/b! ⊕ 23,38 €

PRAMIPEXOLE MYLAN (Mylan)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
100 x 0,7 mg R/b! ⊕ 68,36 €

PRAMIPEXOLE TEVA (Teva)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! ⊕ 12,09 €
100 x 0,18 mg R/b! ⊕ 23,75 €

PRAMIPEXOL SANDOZ (Sandoz) 

pramipexole (dichlorhydrate)			
compr. lib. prol. Retard			
30 x 0,26 mg	R/b!	⊖	15,08 €
30 x 1,05 mg	R/b!	⊖	40,16 €
100 x 1,05 mg	R/b!	⊖	95,39 €
100 x 2,1 mg	R/b!	⊖	181,30 €
100 x 3,15 mg	R/b!	⊖	267,20 €

PRAMIPEXOL TEVA (Teva) 


pramipexole (dichlorhydrate)			
compr. lib. prol.			
30 x 0,26 mg	R/b!	⊖	15,08 €
100 x 1,05 mg	R/b!	⊖	95,39 €
100 x 2,1 mg	R/b!	⊖	181,30 €
100 x 3,15 mg	R/b!	⊖	267,20 €

SIFROL (Boehringer Ingelheim) 

pramipexole (dichlorhydrate)			
compr. (séc.)			
30 x 0,18 mg	R/b!	⊖	12,12 €
100 x 0,18 mg	R/b!	⊖	24,30 €

Ropinirole

Posol.
maladie de Parkinson: 0,75 mg p.j., en 3 prises, augmenter progressivement jusqu'à 9 mg (max. 24 mg) p.j. en 3 prises; pour lib. prolongée: 2 à 8 mg (jusqu'à max. 24 mg) p.j. en 1 prise

REQUIP (GSK) 

ropinirole (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
84 x 1 mg	R/b!	⊖	22,64 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	32,13 €
84 x 5 mg	R/b!	⊖	64,74 €
compr. lib. prol. Modutab			
28 x 2 mg	R/b!	⊖	14,26 €
84 x 4 mg	R/b!	⊖	53,12 €
84 x 8 mg	R/b!	⊖	98,55 €

ROPINIROLE MYLAN (Mylan) 

ropinirole (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
84 x 0,25 mg	R/b!	⊖	9,16 €
84 x 1 mg	R/b!	⊖	22,64 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	32,13 €

ROPINIROL SANDOZ (Sandoz) 

ropinirole (chlorhydrate)			
compr. lib. prol.			
28 x 2 mg	R/b!	⊖	13,70 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	31,22 €
84 x 4 mg	R/b!	⊖	53,12 €
84 x 8 mg	R/b!	⊖	98,55 €

Rotigotine

Posol. remplacer le système transdermique toutes les 24 heures
- maladie de Parkinson: 2 mg/24h, augmenter progressivement jusqu'à max. 16 mg/24h
- *restless legs syndrome*: 1 mg/24h, augmenter progressivement jusqu'à max. 3 mg/24h (seulement la forme de 2 mg/24 h commercialisée en Belgique)

NEUPRO (UCB)

rotigotine			
dispositif transderm.			
28 x 2 mg/24 h (4,5 mg/10 cm ²)	R/		
	R/		108,54 €
28 x 4 mg/24 h (9 mg/20 cm ²)	R/		
	R/		130,15 €
28 x 6 mg/24 h (13,5 mg/30 cm ²)	R/		
	R/		151,76 €
28 x 8 mg/24 h (18 mg/40 cm ²)	R/		
	R/		173,44 €
(contient: aluminium)			

10.6.3. INHIBITEURS DE LA COMT

L'entacapone et la tolcapone sont des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT); ils freinent le métabolisme de la lévodopa et prolongent son action. La tolcapone n'est plus commercialisée depuis mai 2020.

Positionnement

– Voir 10.6.
– Les inhibiteurs de la COMT n'exercent pas d'effet antiparkinsonien; ils n'ont un intérêt qu'en association avec la lévodopa pour diminuer l'akinésie de fin de dose, mais au risque de majorer les dyskinésies.

Contre-indications

– Phéochromocytome.
– Antécédents de syndrome malin des antipsychotiques ou de rhabdomyolyse non traumatique.
– Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Augmentation des effets dopaminergiques (dyskinésies, nausées, anorexie, troubles du sommeil) en cas d'association à la lévodopa; la dose de lévodopa doit parfois être réduite.
– Troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée (colite lymphocytaire).
– Hypotension orthostatique.
– Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt ou de réduction brutale de la dose (rare) (voir Intro. 6.2.5.).
– élévation des enzymes hépatiques (rare).

Précautions particulières

– Une diminution de la dose de lévodopa ou d'autres antiparkinsoniens associés peut être nécessaire.

Entacapone

Posol. 200 mg avec chaque dose de lévodopa (max. 2 g p.j.)

COMTAN (Orion)

entacapone
compr. pellic.
100 x 200 mg R/b! O 80,32 €

10.6.4. INHIBITEURS DE LA MAO-B

Le safinamide, la sélégiline et la rasagiline sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B), qui est en grande partie responsable de la biotransformation centrale de la dopamine.

Positionnement

– Voir 10.6.

– La sélégiline et la rasagiline sont utilisées dans la maladie de Parkinson soit en monothérapie pour postposer l'utilisation de lévodopa, soit en association à la lévodopa pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.

– Le safinamide est uniquement utilisé en association à la lévodopa pour contrecarrer les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa [voir *Folia de mai* 2016].

Contre-indications

– Traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs de la MAO.

– Rasagiline: rétinopathie.

– Sélégiline: traitement concomitant avec des SSRI, SNRI, antidépresseurs tricycliques et sympathicomimétiques, présence d'ulcère gastro-duodéal.

– Rasagiline et safinamide: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Effets centraux: céphalées, insomnie, agitation, hallucinations, tremblements.

– Hypotension.

– Précordialgies.

– Troubles gastro-intestinaux.

– Myopathie.

– Rash, sécheresse de la bouche, stomatite.

– Troubles mictionnels.

– Augmentation des dyskinésies en association à la lévodopa; la dose de lévodopa doit être diminuée.

– Rasagiline: aussi leucopénie, conjonctivite.

– Safinamide: aussi cataracte et autres troubles oculaires.

– Sélégiline: aussi bradycardie; légère augmentation des enzymes hépatiques.

Interactions

– Crises hypertensives en cas de prise d'aliments riches en tyramine et de sympathicomimétiques: rare.

– Syndrome sérotoninergique en cas d'association à des médicaments à effet sérotoninergique, surtout les ISRS (voir *Intro.6.2.4.*).

– La rasagiline est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– La prudence s'impose en cas d'hypertension, d'arythmie ou d'angine de poitrine, ainsi que chez les patients psychotiques et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

– Il faut éviter de prendre ces médicaments le soir.

Rasagiline

Posol. 1 mg p.j. en 1 prise le matin

AZILECT (Teva)

rasagiline (mésilate)
compr.
28 x 1 mg R/b! O 46,96 €
112 x 1 mg R/b! O 133,07 €

AZILECT (PI-Pharma)

rasagiline (mésilate)
compr.
28 x 1 mg R/b! O 46,96 €
112 x 1 mg R/b! O 133,07 €
(distribution parallèle)

RASAGILINE EG (EG)

rasagiline (hémitartrate)
compr. pellic.
28 x 1 mg R/b! O 46,96 €
112 x 1 mg R/b! O 133,07 €

RASAGILINE KRKA (KRKA)

rasagiline (hémitartrate)
compr.
28 x 1 mg R/b! O 46,96 €
112 x 1 mg R/b! O 133,06 €

RASAGILIN SANDOZ (Sandoz)

rasagiline (hémitartrate)
compr.
28 x 1 mg R/b! O 46,96 €
98 x 1 mg R/b! O 117,64 €

Safinamide

Posol. 100 mg p.j. en 1 prise le matin

XADAGO (Zambon)

safinamide (méthanesulfonate)
compr. pellic.
30 x 50 mg R/b! O 105,52 €
100 x 50 mg R/b! O 265,40 €
30 x 100 mg R/b! O 105,52 €
100 x 100 mg R/b! O 265,40 €

Sélégiline

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 à 2 prises

ELDEPRYL (Orion) Ⓓ

sélégiline, chlorhydrate

compr.

60 x 5 mg

R/b!

O

45,01 €

30 x 10 mg

R/b!

O

45,01 €

10.6.5. ANTICHOLINERGIQUES

Seuls les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson et dans les dystonies aiguës médicamenteuses sont repris ici. D'autres anticholinergiques sont décrits en 1.8.4.1. (*atropine*), 3.2. (*spasmolytiques*) et 7.1. (*médicaments de l'instabilité vésicale*).

Positionnement

– Voir 10.6.

– Les anticholinergiques à action centrale sont encore parfois utilisés dans la maladie de Parkinson pour lutter contre les tremblements. En début de traitement, ils sont parfois utilisés seuls; en général, ils sont associés à la lévodopa.
– Les anticholinergiques sont aussi utilisés, par voie intramusculaire ou intraveineuse, dans le traitement des dystonies aiguës induites par des antipsychotiques ou des substances apparentées telles que le métoclopramide et l'alizapride. Actuellement, aucun anticholinergique à usage parentéral n'est disponible en Belgique.

– Les anticholinergiques sont parfois utilisés par voie orale pour contrecarrer les effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques utilisés de manière chronique; un usage systématique et prolongé est déconseillé étant donné qu'ils peuvent provoquer ou aggraver les dyskinésies tardives (voir 10.2., rubrique «Effets indésirables»).

Contre-indications

– Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Effets indésirables

– Les effets indésirables anticholinergiques classiques (voir Intro.6.2.3.).

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (voir Intro.6.2.3.).

Précautions particulières

– Un usage abusif d'anticholinergiques dû à leurs propriétés hallucinogènes et euphorisantes à doses élevées a été décrit.

– La prudence s'impose chez les personnes âgées vu le risque accru de confusion et d'autres effets indésirables anticholinergiques.

Bipéridène

Posol. 2 mg p.j. en 2 prises, augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 12 mg p.j. en 3 prises

AKINETON (SIT)

bipéridène, chlorhydrate

compr. (séc.)

20 x 2 mg

R/b

O

5,99 €

50 x 2 mg

R/b

O

7,14 €

Procyclidine

Posol. 7,5 mg p.j. en 3 prises, augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 30 mg p.j. en 3 prises

KEMADRIN (Aspen)

procyclidine, chlorhydrate

compr. (séc.)

100 x 5 mg

R/b

O

8,40 €

Trihexyphénidyle

Posol. 1 mg en 1 prise, augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 6 à 10 mg p.j. en 3 prises

ARTANE (Pharma Logistics)

trihexyphénidyle, chlorhydrate

compr. (séc.)

50 x 2 mg

R/b

O

6,65 €

50 x 5 mg

R/b

O

8,44 €

10.6.6. ASSOCIATIONS**Positionnement**

– Voir 10.6.

– L'association à base de lévodopa, carbidopa et entacapone peut être utilisée dans la maladie de Parkinson chez les patients qui présentent des complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Ceux des constituants.

– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Posologie

– La posologie doit être adaptée en fonction de la dose nécessaire de lévodopa (voir 10.6.1.).

CORBILTA (Sandoz)

lévodopa 50 mg carbidopa 12,5 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	46,82 €
lévodopa 100 mg carbidopa 25 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	49,81 €
lévodopa 150 mg carbidopa 37,5 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	52,78 €
lévodopa 200 mg carbidopa 50 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	54,34 €

STALEVO (Orion)

lévodopa 50 mg carbidopa 12,5 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	48,96 €
lévodopa 75 mg carbidopa 18,75 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	50,54 €
lévodopa 100 mg carbidopa 25 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	52,11 €
lévodopa 125 mg carbidopa 31,25 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	53,69 €
lévodopa 150 mg carbidopa 37,5 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	55,24 €
lévodopa 175 mg carbidopa 43,75 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	56,82 €
lévodopa 200 mg carbidopa 50 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	56,89 €

STALEVO (PI-Pharma)

lévodopa 50 mg carbidopa 12,5 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	48,96 €
lévodopa 100 mg carbidopa 25 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	52,11 €
lévodopa 150 mg carbidopa 37,5 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100	R/b! ⊖	54,95 €
lévodopa 200 mg carbidopa 50 mg entacapone 200 mg compr. pellic. 100 (distribution parallèle)	R/b! ⊖	56,59 €

10.7. Antiépileptiques

Les antiépileptiques peuvent être classés en fonction de différents critères. Une classification appropriée d'un point de vue clinique est celle basée sur le spectre d'activité.

– Antiépileptiques avec un large spectre d'activité, efficaces dans plusieurs types de crises:

- l'acide valproïque et le valproate
- la lamotrigine
- le lévétiracétam et le brivaracétam
- le topiramate
- le pérampanel
- le zonisamide.

– Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit, par exemple efficaces dans les crises focales ou dans les crises tonico-cloniques sans myoclonies et sans absences:

- la carbamazépine et l'oxcarbazépine
- la gabapentine
- la prégabaline
- le phénéturide
- le phénobarbital et la primidone
- la phénytoïne
- la tiagabine
- le lacosamide.

– Antiépileptiques à usage limité:

- l'éthosuximide
- le felbamate
- le rufinamide
- le stiripentol
- la vigabatrine
- certaines benzodiazépines (voir 10.1.1.).

Positionnement

– *Epilepsie*

• Voir *Folia d'avril 2009*.

• La prise en charge de l'épilepsie comporte d'une part le traitement aigu des crises convulsives tonico-cloniques, et d'autre part l'instauration éventuelle d'un traitement préventif chronique. Le traitement des crises tonico-cloniques prolongées ou répétées repose en première intention sur l'administration d'une benzodiazépine (voir 10.1.1. et *Folia de septembre 2015*).

• Tous les antiépileptiques ont des effets indésirables potentiellement graves. La décision d'instaurer un traitement antiépileptique de longue durée ne doit être prise que si le diagnostic d'épilepsie est bien établi.

• Chez bon nombre de patients ayant présenté pour la première fois une crise épileptique, l'expectative semble justifiée: le fait de ne pas instaurer immédiatement un traitement antiépileptique chronique ne semble pas influencer négativement l'évolution de l'épilepsie à long terme. Un traitement antiépileptique chronique est cependant presque toujours indiqué dès que le diagnostic d'épilepsie a été établi.

• En principe, on débute le traitement antiépileptique de préférence par une monothérapie avec adaptation de la posologie, éventuellement en se basant sur les concentrations plasmatiques (dans le cas de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du phénobarbital et de la phénytoïne). Dans certains syndromes épileptiques, un traitement faisant appel à plusieurs antiépileptiques sera nécessaire.

• Chez la femme, ce choix pose des problèmes spécifiques, entre autres en ce qui concerne le risque de tératogénéicité (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).

• Il n'est pas établi à quel moment il convient d'arrêter un traitement antiépileptique chronique; cette décision doit être prise individuellement. Le traitement ne sera généralement pas interrompu brutalement.

• Chez les personnes âgées, certaines sources préfèrent la lamotrigine, le lévétiracétam et l'acide valproïque comme médicaments de premier choix; la prégabaline et le topiramate sont un second choix.

– *Autres indications*

- Douleurs neuropathiques chroniques: carbamazépine, gabapentine, prégabaline (voir 8.1. et Fiche de Transparence «Douleurs neuropathiques»).
- Troubles bipolaires: carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque et valproate (voir 10.3.7.).
- Traitement préventif de la migraine: acide valproïque, valproate, topiramate (voir 10.9.2.).
- Anxiété généralisée: la prégabaline a une place limitée chez l'adulte; les antidépresseurs sont les médicaments de première intention (voir 10.3.).

Effets indésirables

- **Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Troubles hématologiques, troubles électrolytiques, troubles hépatiques, atteintes ostéo-articulaires et, surtout chez les personnes âgées, troubles cognitifs: fréquent.
- Troubles du comportement et de l'humeur, y compris des idées suicidaires.
- Troubles du rythme cardiaque ou de la conduction avec plusieurs antiépileptiques.
- Troubles oculaires sévères (restriction du champ visuel périphérique, glaucome) avec certains antiépileptiques.
- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec plusieurs antiépileptiques.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*-syndrome (Syndrome DRESS, voir Intro.6.2.6.), avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la lamotrigine, et rapporté avec le pérampanel.

Grossesse et allaitement

- **Baucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénéicité.** Dans bon nombre de cas, ce risque ne justifie pas l'arrêt du traitement étant donné que ce risque doit être mis en balance avec le risque de crises épileptiques chez la mère pour le fœtus. Il n'est pas clairement établi dans quelle mesure l'épilepsie elle-même augmente le risque de malformations congénitales majeures: si ce risque existe, on estime qu'il est très faible.
- **L'acide valproïque doit être évité pendant toute la grossesse et ne doit pas être prescrit aux femmes en âge de procréer, sauf s'il n'existe aucune alternative.** Il est associé à un risque **plus important** de malformations congénitales (en particulier anomalies du tube neural) **par rapport aux autres antiépileptiques** [voir *Folia de décembre 2014* et *Folia de mars 2015*] et provoque par la suite des problèmes cognitifs et comportementaux chez l'enfant (voir 10.7.1.1.).
- Avec la **carbamazépine, l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne et le topiramate**, il existe aussi des données indiquant clairement un risque accru de malformations congénitales. La **primidone** se transforme dans l'organisme en phénobarbital. Un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital, ne peut être exclu pour la primidone.
- Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur le risque tératogène avec les antiépileptiques plus récents tels que le lacosamide, le brivaracétam, la tiagabine, la gabapentine, la prégabaline, le pérampanel, le felbamate, le rufinamide et le zonisamide.
- Sur base des données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam paraissent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques.
- Des effets à long terme sur le cerveau et le comportement de l'enfant sont décrits avec certains antiépileptiques (surtout l'acide valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne); le risque paraît le plus élevé avec l'acide valproïque.
- Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et sans désir de grossesse, une contraception efficace est recommandée, en tenant compte des interactions potentielles avec les contraceptifs. Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et ayant un désir de grossesse, il importe d'évaluer le traitement, en concertation avec la patiente et de préférence suffisamment longtemps avant la conception. Lorsque le traitement antiépileptique est poursuivi chez une femme enceinte, il convient d'opter si possible pour un seul antiépileptique, à la plus faible dose possible.
- Lors d'un traitement antiépileptique, un supplément de 0,4 mg d'acide folique par jour doit être prescrit dès l'arrêt de la contraception et certainement dès la période périconceptionnelle (voir 14.2.2.6.). Des doses plus élevées (4 mg) ne sont plus systématiquement recommandées chez les femmes épileptiques, mais peuvent être prescrites pour prévenir les récives.

Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, peut-être aussi carbamazépine et phénéturide) lors de la prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour).
- Beaucoup d'antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques puissants, ce qui peut mener à de nombreuses interactions avec d'autres médicaments (entre autres des contraceptifs et des antagonistes de la vitamine K), avec la vitamine D et entre les antiépileptiques eux-mêmes. D'autres antiépileptiques sont des inhibiteurs (*voir Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique; la diminution de la dose doit être progressive, en particulier pour le phénobarbital, la primidone, la vigabatrine et les benzodiazépines.

Posologie

- La posologie utilisée dans l'épilepsie n'est mentionnée ici que pour les antiépileptiques les plus couramment utilisés. Une posologie est aussi donnée pour certaines autres indications des antiépileptiques, p.ex. les douleurs neuropathiques, la névralgie du trijumeau, la migraine.
- Les posologies mentionnées ne sont données qu'à titre indicatif et doivent être adaptées individuellement. Aucune posologie n'est mentionnée pour les enfants.

10.7.1. ANTIÉPILEPTIQUES AVEC UN LARGE SPECTRE D'ACTIVITÉ

10.7.1.1. Acide valproïque et valproate

Positionnement

- *Voir 10.7.*
- L'acide valproïque/valproate est le premier choix (sauf chez les filles et les femmes en âge de procréer ayant un désir de grossesse possible) dans de nombreuses formes d'épilepsie généralisée idiopathique, se manifestant par des absences, des myoclonies et/ou des crises tonico-cloniques généralisées. C'est aussi un premier choix dans les crises focales avec ou sans généralisation secondaire, ainsi que dans certains syndromes chez l'enfant.
- L'acide valproïque/valproate est aussi utilisé dans le traitement prophylactique de la migraine (*voir 10.9.2.*), mais cette indication ne figure pas dans le RCP.
- L'acide valproïque/valproate est également utilisé dans les troubles bipolaires (*voir 10.3.7.*) et en intraveineux dans l'état de mal épileptique ne répondant pas aux benzodiazépines, mais ces indications ne figurent pas dans tous les RCP.
- L'acide valproïque est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Chez les filles et les femmes en âge de procréer, l'acide valproïque ne doit être utilisé que si des mesures de précaution strictes faisant partie d'un programme

de prévention de la grossesse ont été prises [*voir Folia de juin 2018 et le symbole ▽ au niveau des spécialités*].

Indications (synthèse du RCP)

- Épilepsie généralisée idiopathique.
- Crise focale avec ou sans généralisation secondaire.
- Traitement d'un épisode maniaque de trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou non toléré (pas tous les RCP).

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Risque accru d'hémorragie et troubles hémorragiques.
- Certaines maladies mitochondriales; ne pas utiliser dès lors chez des jeunes enfants avec des troubles du développement d'étiologie inconnue.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- *Voir 10.7.*
- Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée: fréquent. Pancréatite.
- Prise de poids: fréquent.
- Perte de cheveux (réversible).
- Effets néfastes sur la vigilance et les fonctions cognitives, tremblements, vertiges.
- Insuffisance hépatique aiguë, surtout chez les très jeunes enfants atteints d'une épilepsie sévère et sous polymédication (surtout en cas de prise concomitante de phénytoïne), et le plus

souvent au cours des premières semaines de traitement.

- Thrombopénie avec des troubles de la coagulation et de l'hémostase.
- Menstruations irrégulières chez les adolescentes.
- Encéphalopathie en cas d'augmentation brutale de la dose.
- Manifestation clinique ou aggravation de certaines maladies mitochondriales congénitales.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. et Folia de juin 2018

– La grossesse est une contre-indication. L'acide valproïque est associé à un risque plus important de malformations congénitales par rapport aux autres antiépileptiques avec entre autres des anomalies au niveau du tube neural (telles que *spina bifida*) en cas d'utilisation pendant le premier trimestre.

– Thrombopénie, perturbation de l'agrégation plaquettaire, diminution du fibrinogène et hépatotoxicité chez le fœtus et le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère.

– L'exposition in utero à l'acide valproïque peut influencer négativement les fonctions cognitives des enfants et augmenter le risque de troubles du comportement et d'autisme.

– L'acide valproïque/valproate ne passe pas dans le lait maternel.

Interactions

– Voir 10.7.

– Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate en cas d'association à des carbapénèmes.

– Augmentation des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et du phénobarbital en cas d'association à l'acide valproïque/valproate.

– Augmentation du risque d'encéphalopathie en association à la phénytoïne, au phénobarbital ou au topiramate.

– L'acide valproïque est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 10.7.

– Les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être mesurées avant d'instaurer le traitement, et contrôlées tous les 3 mois lors de la première année de traitement, puis une fois par an; chez l'enfant, chaque mois pendant les 6 premiers mois.

– En cas d'hyponatrinémie et chez les personnes âgées, utiliser des doses

plus faibles, et ce en fonction de l'effet clinique.

Posologie

– Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont comprises entre 40 et 100 µg/ml.

Posol. per os:
épilepsie: 5-10 mg d'acide valproïque ou de valproate/kg/j.; augmenter progressivement jusqu'à 20 mg/kg/j. en 3 à 4 prises (en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)

DEPAKINE (Sanofi Belgium) ▼ ▼ ⚠

valproate, sodium		
compr. gastro-résist. Enteric	R/a	⊖
100 x 150 mg	R/a	⊖ 8,34 €
100 x 300 mg	R/a	⊖ 10,12 €
100 x 500 mg	R/a	⊖ 14,24 €
sirop sol.		
300 ml 300 mg/5 ml	R/a	⊖ 9,17 €
sol.		
60 ml 300 mg/1 ml	R/a	⊖ 9,75 €
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]		
1 x 400 mg + 4 ml solv.	R/a	⊖ 10,42 €

acide valproïque 87 mg		
valproate, sodium 200 mg		
compr. lib. prol. (séc.) Chrono 300		
50	R/a	⊖ 8,90 €
50	R/	⊖ 8,91 €

acide valproïque 145 mg		
valproate, sodium 333 mg		
compr. lib. prol. (séc.) Chrono 500		
30	R/	⊖ 8,96 €
50	R/a	⊖ 11,80 €

(les conditionnements de 50 compr. lib. prol. Chrono 300 sont disponibles en blister et en flacon)

VALPROATE EG (EG) ▼ ▼ ⚠

acide valproïque 87 mg		
valproate, sodium 200 mg		
compr. lib. prol. (séc.) Retard 300		
100	R/a	⊖ 12,54 €
acide valproïque 145 mg		
valproate, sodium 333 mg		
compr. lib. prol. (séc.) Retard 500		
100	R/a	⊖ 17,72 €

VALPROATE MYLAN (Mylan) ▼ ▼ ⚠

valproate, sodium		
sol. inj./perf. i.v. [amp.]		
5 x 300 mg/3 ml	R/a	⊖ 23,13 €
5 x 1 g/10 ml	R/a	⊖ 61,64 €

VALPROATE SANDOZ (Sandoz) ▼ ▼ ⚠

acide valproïque 87 mg		
valproate, sodium 200 mg		
compr. lib. prol. (séc.) 300		
100	R/a	⊖ 12,78 €
acide valproïque 145 mg		
valproate, sodium 333 mg		
compr. lib. prol. (séc.) 500		
100	R/a	⊖ 18,10 €

10.7.1.2. Lamotrigine

Positionnement

– Voir 10.7.

– La lamotrigine est également utilisée pour prévenir les épisodes dépressifs

dans les troubles bipolaires (*voir* 10.3.7.).

Indications (synthèse du RCP)

– Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales ou généralisées et du syndrome de Lennox-Gastaut, et en monothérapie pour le traitement des absences.
– Chez les patients âgés de plus de 12 ans: en monothérapie ou comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées ou focales et du syndrome de Lennox-Gastaut.
– Prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

Effets indésirables

– *Voir* 10.7.

– Rash (très fréquent); risque majoré en cas d'augmentation trop rapide de la dose ou en association avec l'acide valproïque/valproate. Rarement autres lésions cutanées, telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS (*voir* Intro.6.2.6.).

– Nausées, céphalées, somnolence, insomnie, agitation, vertiges, ataxie, tremblements, diplopie et rarement méningite aseptique.

– Aggravation de certains types de myoclonies et de certains syndromes épileptiques.

Grossesse et allaitement

– *Voir* 10.7.

– Grossesse: selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques.

– Pendant la grossesse, les taux plasmatiques de lamotrigine peuvent considérablement baisser de sorte qu'une adaptation de la posologie peut être nécessaire. Une surveillance mensuelle des concentrations sériques (cible 2,5 – 15 mg/l) pendant la grossesse et les deux premières semaines du post-partum est recommandée.

– Allaitement: la lamotrigine passe dans le lait maternel; elle peut provoquer de la somnolence chez l'enfant.

Interactions

– *Voir* 10.7.

– Risque accru de rash en cas de traitement concomitant par l'acide valproïque/valproate.

– Diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à des contraceptifs oraux et des inducteurs de l'UDP-glucuronyltrans-

férase (entre autres carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine).

– Augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à l'acide valproïque/valproate.

Précautions particulières

– *Voir* 10.7.

Posol. prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires: dose initiale de 12,5 à 25 mg p.j., augmenter en plusieurs semaines jusqu'à 100 à 400 mg p.j., en fonction de la comédication utilisée

LAMBIPOL (GSK)

lamotrigine		
compr. à croquer/disp. Starter-Pack	R/b! ⊕	12,24 €
42 x 25 mg		
compr. à croquer/disp.		
60 x 25 mg	R/b! ⊕	15,50 €
60 x 50 mg	R/b! ⊕	22,01 €
60 x 100 mg	R/b! ⊕	37,37 €
60 x 200 mg	R/b! ⊕	68,08 €

LAMICTAL (GSK)

lamotrigine		
compr. à croquer/disp.	R/a! ⊕	6,92 €
30 x 2 mg	R/a! ⊕	6,92 €
30 x 5 mg	R/a! ⊕	9,32 €
30 x 25 mg	R/a! ⊕	26,51 €
90 x 50 mg	R/a! ⊕	40,58 €
90 x 100 mg	R/a! ⊕	33,16 €
30 x 200 mg	R/a! ⊕	

LAMOTRIGINE EG (EG)

lamotrigine		
compr. disp.	R/a!b! ⊕	9,69 €
30 x 25 mg	R/a!b! ⊕	26,02 €
90 x 50 mg	R/a!b! ⊕	39,73 €
90 x 100 mg	R/a!b! ⊕	61,29 €
90 x 200 mg	R/a!b! ⊕	

LAMOTRIGIN SANDOZ (Sandoz)

lamotrigine		
compr. disp.	R/a!b! ⊕	9,21 €
30 x 25 mg	R/a!b! ⊕	39,73 €
90 x 100 mg	R/a!b! ⊕	66,81 €
90 x 200 mg	R/a!b! ⊕	

10.7.1.3. Lévétiracétam et brivaracétam

Positionnement

– *Voir* 10.7.

– Le brivaracetam ne semble pas plus efficace que son analogue, le lévétiracétam. Leur profil d'innocuité est similaire [*voir Folia de novembre* 2018].

Indications (synthèse du RCP)

– Lévétiracétam

• En monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 16 ans.

• Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans l'épilepsie focale à partir de l'âge de 1 mois, et dans les crises

tonico-cloniques et l'épilepsie avec myoclonies à partir de l'âge de 12 ans.

- Brivaracétam
 - Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Somnolence, fatigue, vertiges et irritabilité (fréquent).
- Idées et comportement suicidaires survenant plus fréquemment chez l'adolescent; troubles du comportement chez l'enfant [voir *Folia de novembre 2018*].
- Céphalées, troubles gastro-intestinaux.
- Lévétiracétam: aussi rash, diplopie et thrombopénie (rare).
- Brivaracétam: aussi syndrome grippal et infections respiratoires, neutropénie.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.
- Grossesse: selon les données actuelles, la lamotrigine à faible dose et le lévétiracétam semblent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques.

Interactions

- Voir 10.7.
- Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques décrites pour le lévétiracétam.
- Le brivaracétam est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), mais le risque d'interactions semble limité et concerne surtout l'usage concomitant de rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne.

Précautions particulières

- Voir 10.7.

BRIVIACT (UCB)

brivaracétam compr. pellic.		
14 x 10 mg	R/a! O	29,92 €
56 x 25 mg	R/a! O	98,76 €
56 x 50 mg	R/a! O	98,76 €
56 x 75 mg	R/a! O	98,76 €
56 x 100 mg	R/a! O	98,76 €
sirop sol.		
300 ml 10 mg/1 ml	R/a! O	105,79 €
sol. inj./sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
10 x 500 mg/5 ml	U.H.	[274 €]

KEPPRA (UCB) ▽

lévétiracétam compr. pellic. (séc.)		
100 x 250 mg	R/a! O	26,87 €
100 x 500 mg	R/a! O	47,12 €
100 x 750 mg	R/a! O	67,35 €
100 x 1 g	R/a! O	87,07 €
sirop sol.		
150 ml 100 mg/1 ml (+ ser. doseuse 1 ml)	R/a! O	19,26 €
150 ml 100 mg/1 ml (+ ser. doseuse 3 ml)	R/a! O	19,26 €
300 ml 100 mg/1 ml (+ ser. doseuse 10 ml)	R/a! O	30,91 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
10 x 500 mg/5 ml	R/a! O	61,72 €

KEPPRA (PI-Pharma) ▽

lévétiracétam compr. pellic. (séc.)		
100 x 250 mg	R/a! O	26,87 €
100 x 500 mg	R/a! O	47,12 €
100 x 750 mg	R/a! O	67,35 €
100 x 1 g	R/a! O	87,07 €
(importation parallèle)		

LEVETIRACETAM SANDOZ (Sandoz)

lévétiracétam compr. pellic. (séc.)		
100 x 250 mg	R/a! O	26,84 €
100 x 500 mg	R/a! O	47,10 €
200 x 500 mg	R/a! O	70,34 €
100 x 750 mg	R/a! O	67,34 €
200 x 750 mg	R/a! O	100,28 €
100 x 1 g	R/a! O	87,07 €
200 x 1 g	R/a! O	129,34 €
sirop sol.		
300 ml 100 mg/1 ml	R/a! O	30,91 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
10 x 500 mg/5 ml	R/a! O	61,70 €

10.7.1.4. Topiramate

Positionnement

- Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

- En monothérapie à partir de 6 ans ou comme traitement adjuvant (*add-on*) à partir de 2 ans dans les crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) ou dans les crises tonico-cloniques, et dans les formes réfractaires du syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte (voir 10.9.2.).

Contre-indications

- Grossesse, surtout en cas d'utilisation comme traitement prophylactique de la migraine compte tenu des alternatives.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout ralentissement des fonctions cognitives (p.ex. difficultés à trouver les mots), somnolence, fatigue, paresthésies, dépression, tremblements, ataxie, vertiges, céphalées, perte de poids, nausées, diarrhée, rhinopharyngite, lithiase rénale; rares: glaucome aigu et acidose métabolique.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant l'administration périsconceptionnelle d'acide folique).

– La grossesse est une contre-indication absolue en cas d'utilisation de topiramate comme traitement prophylactique de la migraine. En cas d'épilepsie, il doit être évité durant la grossesse dans la mesure du possible. Il existe des données indiquant clairement un effet tératogène (en particulier fente labiale/palatine, également mort fœtale). Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) diminue l'action des contraceptifs oraux (risque d'échec de la contraception).

– Allaitement: le topiramate est excrété dans le lait maternel; des diarrhées, de la somnolence, une irritabilité et une prise de poids insuffisante peuvent survenir chez le nourrisson.

Interactions

– Voir 10.7.

– Le topiramate à fortes doses (> 200 mg/j) diminue l'action des contraceptifs oraux (risque d'échec de la contraception) et pourrait augmenter la toxicité du lithium.

– Le topiramate est un inhibiteur du CYP2C19 et un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 10.7.

– Chez les patients ayant des antécédents de lithiase rénale, le risque de formation de lithiase est élevé.

Posol. migraine: débuter par 25 mg p.j. en 1 prise et augmenter progressivement jusqu'à 100 mg p.j. en 2 prises

TOPAMAX (Janssen-Cilag) 

topiramate compr. pellic.			
60 x 25 mg	R/a! b!	⊖	15,08 €
100 x 25 mg	R/a! b!	⊖	20,33 €
60 x 50 mg	R/a! b!	⊖	22,05 €
100 x 50 mg	R/a! b!	⊖	29,53 €
60 x 100 mg	R/a!	⊖	31,50 €
100 x 100 mg	R/a!	⊖	43,42 €
gél.			
60 x 15 mg	R/a!	⊖	10,70 €
60 x 25 mg	R/a! b!	⊖	15,08 €
60 x 50 mg	R/a! b!	⊖	22,05 €

TOPIRAMATE EG (EG) 

topiramate compr. pellic. (séc.)			
60 x 25 mg	R/a! b!	⊖	15,08 €
100 x 25 mg	R/a! b!	⊖	19,06 €
compr. pellic.			
100 x 50 mg	R/a! b!	⊖	24,31 €
100 x 100 mg	R/a!	⊖	43,42 €

TOPIRAMATE SANDOZ (Sandoz) 

topiramate compr. pellic.			
60 x 25 mg	R/a! b!	⊖	14,05 €
60 x 50 mg	R/a! b!	⊖	20,20 €

10.7.1.5. Pérampanel**Positionnement**

– Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Patients âgés de plus de 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire) ou généralisées.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Troubles neurologiques: vertiges, somnolence, irritabilité, agressivité, troubles de la coordination avec risque de chute surtout chez les personnes âgées.

– Troubles psychotiques, surtout lors de l'induction du traitement.

– Prise de poids.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

– Le pérampanel diminue l'efficacité des contraceptifs contenant un progestatif, voir rubrique «Interactions».

Interactions

– Voir 10.7.

– Diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant un progestatif; il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale complémentaire.

– Le pérampanel est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 10.7.

FYCOMPA (Eisai) 

pérampanel compr. pellic.			
7 x 2 mg	R/a!	⊖	37,81 €
28 x 4 mg	R/a!	⊖	128,94 €
28 x 6 mg	R/a!	⊖	128,94 €
28 x 8 mg	R/a!	⊖	128,94 €
28 x 10 mg	R/a!	⊖	128,94 €
28 x 12 mg	R/a!	⊖	128,94 €

10.7.1.6. Zonisamide**Positionnement**

– Voir 10.7.

– Le zonisamide n'a pas de plus-value par rapport au vaste choix d'antiépileptiques disponibles et ne peut être utilisé qu'après échec ou intolérance aux traitements de première intention [voir *Folia de mars* 2019].

Indications (synthèse du RCP)

- Adulte: en monothérapie pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).
- Adulte et enfant à partir de 6 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement des crises d'épilepsie focales (avec ou sans généralisation secondaire).

Contre-indications

- Allergie à l'arachide ou au soja.
- Hypersensibilité aux sulfamidés.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles neurologiques: perte d'appétit, vertiges, somnolence, irritabilité, agressivité, troubles de la coordination, de la mémoire, confusion; diplopie.
- Risque accru de lithiase rénale, surtout chez les patients prédisposés.
- Perte de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions cutanées parfois graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome de DRESS (voir *Intro.6.2.6.*)).
- Chez l'enfant en particulier, risque de déshydratation et de coup de chaleur.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.
- Allaitement: le zonisamide est sécrété dans le lait maternel. L'utilisation du zonisamide est déconseillée.

Interactions

- Voir 10.7.
- Le zonisamide est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Chez l'enfant, il est conseillé de surveiller le poids, les taux de bicarbonate et de prévenir le risque de déshydratation et de coup de chaleur.

ZONEGRAN (Eisai)

zonisamide gél.		
28 x 25 mg	R/	21,68 €
28 x 50 mg	R/	31,86 €
56 x 100 mg	R/	82,40 €

10.7.2. ANTIÉPILEPTIQUES AVEC UN SPECTRE D'ACTIVITÉ ÉTROIT**10.7.2.1. Carbamazépine et oxcarbazépine****Positionnement**

- Voir 10.7.

– La carbamazépine est un des médicaments de premier choix dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

– La carbamazépine n'est pas indiquée dans les absences, les crises atoniques et les crises myocloniques vu le risque d'aggravation.

– La carbamazépine est aussi utilisée dans les troubles bipolaires (voir 10.3.7.) et les douleurs neuropathiques (voir 8.1.), entre autres dans la névralgie du trijumeau et la névralgie glosso-pharyngienne.

– L'oxcarbazépine est un dérivé de la carbamazépine donnant lieu à moins d'interactions.

Indications (synthèse du RCP)

- Carbamazépine
 - Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
 - Troubles bipolaires.
 - Névralgie du trijumeau, névralgie glosso-pharyngienne.
- Oxcarbazépine: crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire.
- Antécédents de dépression médullaire.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Aggravation, allant parfois jusqu'à l'état de mal épileptique myoclonique ou non convulsif, dans certaines formes d'épilepsies généralisées, comme l'épilepsie avec absences.

– Réactions allergiques fréquentes et parfois graves; entre autres des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson. Le risque semble plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502. 25 à 30% des patients allergiques à la carbamazépine le sont aussi à l'oxcarbazépine. Allergie croisée avec la phénytoïne.

– Vertiges, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, céphalées.

– Anémie aplasique, leucopénie et thrombopénie.

– Troubles de la fonction hépatique, dyslipidémie, ostéoporose.

– Hyponatrémie, plus marquée avec l'oxcarbazépine et plus fréquente chez les personnes âgées.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant l'acide folique dès la période péri-conceptionnelle).

– **Forte suspicion d'effet tératogène de la carbamazépine.** Les données sur l'oxcarbazépine sont limitées; un risque tératogène ne peut être exclu.
 – La carbamazépine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs (par induction du CYP3A4).
 – L'utilisation de la carbamazépine (au cours des 4 dernières semaines) diminue l'efficacité de la contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel.

Interactions

– Voir 10.7.

– La carbamazépine est un substrat du CYP3A4 et du CYP2C8, et un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K, de certains antibiotiques et des contraceptifs estroprogestatifs. Au début du traitement, la carbamazépine induit aussi son propre métabolisme, avec pour conséquence des variations importantes des concentrations plasmatiques.

– Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine en cas de consommation alcoolique chronique exagérée.

– Les interactions via les enzymes CYP sont moins importantes avec l'oxcarbazépine.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

– Suivi régulier des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques et de la natrémie lors de l'instauration et pendant l'utilisation.

– L'évaluation périodique des concentrations plasmatiques est utile en cas d'épilepsie non contrôlée, de changements de traitement, pour surveiller l'observance, en cas de grossesse, chez les enfants ou adolescents, et en cas de suspicion d'effets indésirables.
 – Les patients d'origine asiatique doivent être testés pour la présence de l'allèle HLA-B*1502 avant le traitement. Chez les patients porteurs de cet allèle, la carbamazépine ne doit pas être utilisée en raison du risque de réactions cutanées graves.

– Comme la carbamazépine induit son propre métabolisme, il peut être nécessaire d'ajuster la dose après quelques semaines.

Posologie

– Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses au début du traitement.

– Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de la carbamazépine se situent entre 4 et 11 µg/ml et celles de l'oxcarbazépine entre 7 et 35 µg/ml.

– Les formes à libération prolongée/modifiée avec des taux plasmatiques plus stables sont à préférer dans l'épilepsie.

Carbamazépine*Posol.*

– épilepsie: débuter par 100 à 400 mg p.j., augmenter progressivement jusqu'à 1,2 g p.j. en 3 prises pour le sirop (en 2 prises pour lib. modifiée)
 – névralgie du trijumeau et névralgie glossopharyngienne: 200 à 800 mg p.j. (lib. normale) en 2 à 3 prises
 – troubles bipolaires: 400 à 600 mg p.j. (jusqu'à max. 1,6 g) en 2 à 3 prises (lib. normale) ou en 2 prises (lib. modifiée)

TEGRETOL (Novartis Pharma)

carbamazépine compr. (séc.) 50 x 200 mg	R/a!b ⊖	7,13 €
compr. lib. modif. (séc.) CR 50 x 200 mg	R/a!b ⊖	7,31 €
50 x 400 mg	R/a!b ⊖	9,40 €
sirop susp. 250 ml 100 mg/5 ml	R/a!b ⊖	6,51 €

Oxcarbazépine*Posol.*

épilepsie: débuter par 600 mg p.j., augmenter progressivement jusqu'à 1,8 g p.j. en 2 prises

OXCARBAZEPINE MYLAN (Mylan) ⓄⓈ

oxcarbazépine compr. pellic. (séc.) 50 x 300 mg	R/a! ⊖	12,75 €
200 x 300 mg	R/a! ⊖	32,81 €
50 x 600 mg	R/a! ⊖	22,87 €
200 x 600 mg	R/a! ⊖	58,63 €

TRILEPTAL (Novartis Pharma) ⓄⓈ

oxcarbazépine compr. pellic. (séc.) 50 x 300 mg	R/a! ⊖	13,83 €
50 x 600 mg	R/a! ⊖	22,87 €

10.7.2.2. Gabapentine**Positionnement**

– Voir 10.7.

– La gabapentine est aussi utilisée dans les douleurs neuropathiques (voir 8.1.). La gabapentine est parfois utilisée *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque

défavorable dans ces indications [voir *Folia de février 2018*].

Indications (synthèse du RCP)

– Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (comme traitement adjuvant, ou éventuellement en monothérapie).
– Douleurs neuropathiques.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Surtout vertiges, somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus, paresthésie, convulsions, fatigue, céphalées, tremblements, troubles visuels, prurit, myalgies, douleurs articulaires, impuissance, troubles de l'érection, prise de poids, troubles gastro-intestinaux, gingivite, syndrome grippal et hypertension.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

Interactions

– Voir 10.7.
– La gabapentine renforce l'effet euphorique des opioïdes, la sédation et la dépression respiratoire.

Précautions particulières

– Voir 10.7. et *Folia de février 2020*.
– Prudence chez les personnes âgées.
– Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments.

Posol.
épilepsie et douleurs neuropathiques: débuter par 300 mg p.j., à augmenter progressivement jusqu'à 0,9 à 3,6 g p.j.

GABAPENTINE EG (EG)

gabapentine			
gél.			
90 x 100 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		11,30 €
90 x 300 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		19,88 €
200 x 300 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		36,59 €
90 x 400 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		24,57 €
200 x 400 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		46,50 €

GABAPENTINE MYLAN (Mylan)

gabapentine			
gél.			
100 x 300 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		20,25 €
100 x 400 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		24,34 €

GABAPENTINE SANDOZ (Sandoz)

gabapentine			
gél.			
100 x 100 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		10,13 €
100 x 300 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		18,78 €
200 x 300 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		36,57 €
100 x 400 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		22,96 €
200 x 400 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		46,48 €

GABAPENTIN SANDOZ (Sandoz)

gabapentine			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 600 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		32,75 €
200 x 600 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		68,06 €
100 x 800 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		42,46 €

NEURONTIN (Upjohn)

gabapentine			
compr. pellic. (séc.)			
90 x 600 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		34,55 €
90 x 800 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		43,52 €
gél.			
90 x 100 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		11,36 €
90 x 300 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		20,03 €
90 x 400 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		24,75 €

NEURONTIN (PI-Pharma)

gabapentine			
compr. pellic. (séc.)			
90 x 600 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		34,55 €
90 x 800 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		43,52 €
gél.			
90 x 300 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		20,03 €
90 x 400 mg	R/ $\frac{a}{1}$ b \ominus		24,75 €
(importation parallèle)			

10.7.2.3. Prégabaline

Positionnement

– Voir 10.7.
– La prégabaline est aussi utilisée dans les douleurs neuropathiques (voir 8.1.) et dans l'anxiété généralisée chez l'adulte (voir 10.1.). La prégabaline est parfois utilisée *off label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [voir *Folia de février 2018* et *Folia de février 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

– Crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire (toujours comme traitement adjuvant).
– Douleurs neuropathiques.
– Anxiété généralisée chez l'adulte.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Surtout prise de poids, œdème périphérique, vertiges, somnolence, ataxie, tremblements, fatigue, céphalées, douleur articulaire, impuissance, troubles visuels.
– Risque accru de dépression respiratoire et de troubles du rythme cardiaque.
– Augmentation des idées suicidaires, suicide, accidents de la route, agressivité.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).

Interactions

– Voir 10.7.

– La prégabaline renforce l'effet euphorique des opioïdes, la sédation et la dépression respiratoire.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

– Prudence chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance cardiaque connue.

– Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments.

Posol.

épilepsie, douleurs neuropathiques et anxiété généralisée: débiter par 150 mg p.j., à augmenter progressivement jusqu'à 300 à 600 mg p.j. en 2 à 3 prises

LYRICA (Upjohn)

prégabaline		
gél.		
100 x 25 mg	R/a/b	14,31 €
14 x 75 mg	R/	19,33 €
56 x 75 mg	R/a/b	14,78 €
200 x 75 mg	R/a/b	40,86 €
56 x 150 mg	R/a/b	19,29 €
200 x 150 mg	R/a/b	71,78 €
56 x 300 mg	R/a/b	35,41 €
200 x 300 mg	R/a/b	100,39 €

LYRICA (PI-Pharma)

prégabaline		
gél.		
56 x 75 mg	R/a/b	14,78 €
56 x 150 mg	R/a/b	19,29 €
200 x 150 mg	R/a/b	71,78 €
56 x 300 mg	R/a/b	35,41 €
200 x 300 mg	R/a/b	100,39 €

(distribution parallèle)

PREGABALINE APOTEX (Apotex)

prégabaline		
gél.		
28 x 75 mg	R/a/b	12,38 €
56 x 75 mg	R/a/b	13,70 €
200 x 75 mg	R/a/b	37,56 €
28 x 150 mg	R/a/b	12,93 €
56 x 150 mg	R/a/b	18,29 €
200 x 150 mg	R/a/b	63,70 €
28 x 300 mg	R/a/b	24,77 €
56 x 300 mg	R/a/b	33,84 €
200 x 300 mg	R/a/b	91,56 €

PREGABALINE EG (EG)

prégabaline		
gél.		
56 x 75 mg	R/a/b	14,78 €
200 x 75 mg	R/a/b	40,85 €
56 x 150 mg	R/a/b	19,46 €
200 x 150 mg	R/a/b	71,76 €
56 x 300 mg	R/a/b	35,41 €
200 x 300 mg	R/a/b	100,36 €

PREGABALINE KRKA (KRKA)

prégabaline		
gél.		
56 x 75 mg	R/a/b	13,70 €
100 x 75 mg	R/a/b	31,07 €
56 x 150 mg	R/a/b	18,29 €
100 x 150 mg	R/a/b	44,80 €
56 x 300 mg	R/a/b	35,12 €
100 x 300 mg	R/a/b	63,71 €

PREGABALINE MYLAN (Mylan)

prégabaline		
gél.		
100 x 25 mg	R/a/b	12,92 €
14 x 75 mg	R/a/b	7,56 €
56 x 75 mg	R/a/b	13,72 €
200 x 75 mg	R/a/b	37,59 €
56 x 150 mg	R/a/b	19,46 €
200 x 150 mg	R/a/b	63,93 €
56 x 300 mg	R/a/b	33,85 €
200 x 300 mg	R/a/b	91,63 €

PREGABALINE TEVA (Teva)

prégabaline		
gél.		
14 x 75 mg	R/a/b	7,97 €
56 x 75 mg	R/a/b	14,78 €
200 x 75 mg	R/a/b	40,87 €
56 x 150 mg	R/a/b	18,33 €
200 x 150 mg	R/a/b	71,78 €
56 x 300 mg	R/a/b	35,41 €
200 x 300 mg	R/a/b	100,38 €

PREGABALIN SANDOZ (Sandoz)

prégabaline		
gél.		
100 x 25 mg	R/a/b	14,31 €
14 x 75 mg	R/a/b	7,87 €
56 x 75 mg	R/a/b	14,78 €
210 x 75 mg	R/a/b	46,10 €
14 x 150 mg	R/a/b	11,62 €
56 x 150 mg	R/a/b	19,46 €
210 x 150 mg	R/a/b	78,47 €
14 x 300 mg	R/a/b	15,38 €
56 x 300 mg	R/a/b	35,41 €
210 x 300 mg	R/a/b	113,99 €

10.7.2.4. Phénobarbital et primidone

La primidone est transformée partiellement en phénobarbital.

Positionnement

– Voir 10.7.

– La place du phénobarbital et de la primidone dans le traitement de l'épilepsie est très limitée. Vu leurs effets indésirables, ce ne sont pour aucune forme d'épilepsie, des médicaments de premier choix.

– La primidone, à faible dose, est efficace dans le traitement du tremblement essentiel (indication non reprise dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

– Crises tonico-cloniques généralisées, crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.

– Phénobarbital par voie intraveineuse: état de mal épileptique si les benzodiazépines et/ou la phénytoïne n'ont pas l'effet escompté.

Contre-indications

– Grossesse.

– Insuffisance respiratoire sévère.

– Phénobarbital: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Sédation, ataxie, diplopie; agitation paradoxale chez l'enfant.
- Effet néfaste à long terme sur le comportement (notamment augmentation du risque suicidaire) et les facultés cognitives, surtout chez les enfants et les personnes âgées.
- Ostéoporose, troubles musculo-squelettiques.
- Anémie mégalo-blastique par antagonisme de l'acide folique.
- Manifestations de sevrage sévères pouvant être fatales en cas d'arrêt brutal.
- Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice, lupus érythémateux systémique.
- Forme intraveineuse: hypotension, choc, apnée; importantes nécroses tissulaires en cas d'injection sous-cutanée ou extra-vasculaire.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).
- Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène.
- Il y a de plus en plus d'indications qu'une exposition in utero ou durant les premières années de la vie au phénobarbital puisse influencer négativement le développement cognitif de l'enfant et puisse augmenter le risque de troubles du comportement et le risque d'autisme.
- La primidone se transforme dans l'organisme en phénobarbital. Un risque accru de malformations congénitales, similaire à celui observé avec le phénobarbital, ne peut être exclu pour la primidone.
- Le phénobarbital et la primidone peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.
- Allaitement: le phénobarbital et la primidone sont excrétés dans le lait maternel. Leur utilisation doit être évitée.

Interactions

- Voir 10.7.
- Le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des contraceptifs estroprogestatif. Le phénobarbital est également un substrat du CYP2C19 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- L'utilisation du phénobarbital ou de la primidone chez les personnes de plus de 65 ans peut comporter des risques en raison de leurs multiples interactions, d'une dépendance physique et des risques en cas de surdosage.

Posologie

- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques du phénobarbital en monothérapie se situent entre 12 et 30 µg/ml, plus bas chez les personnes âgées.

Phénobarbital

Posol.
épilepsie: 100 à 200 mg p.j. en 1 à 2 prises

GARDENAL (Sanofi Belgium) G_{II}

phénobarbital compr.	R/	1,34 €
20 x 100 mg		

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP (Sterop) G_{II}

phénobarbital, sodium sol. inj. i.m./i.v. [amp.]		
10 x 40 mg/1 ml	R/	74,26 €
10 x 100 mg/1 ml	R/	74,26 €
10 x 200 mg/2 ml	R/	106,08 €
(i.v.: exceptionnellement, voir RCP)		

PHENOBARBITAL STEROP (Sterop) G_{II}

phénobarbital compr. (séc.)		
100 x 100 mg	R/	14,62 €
250 x 100 mg	R/	28,98 €

Primidone

Posol.
épilepsie: 125 mg à 1,5 g p.j. en 2 prises

MYSOLINE (SERB)

primidone compr. (séc.)		
90 x 250 mg	R/a O	20,57 €

10.7.2.5. Phénytoïne

Positionnement

- Voir 10.7.
- La phénytoïne (syn. diphenylhydantoïne) est parfois utilisée dans les crises tonico-cloniques généralisées et dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire, mais ce n'est pas un premier choix. La phénytoïne ne doit pas être utilisée pour traiter les absences.
- La phénytoïne est aussi parfois utilisée comme antiarythmique (voir 1.8.2.).
- La phénytoïne par voie intraveineuse est retirée du marché depuis novembre 2019.

Indications (synthèse du RCP)

- Crises tonico-cloniques généralisées et crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire.
- Etat de mal épileptique (en intraveineux).
- Certaines arythmies (en intraveineux).

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Troubles du rythme cardiaque.
- Insuffisance rénale (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles vestibulaires et cérébelleux avec ataxie, nystagmus et dysarthrie. Ces symptômes peuvent être associés chez certains patients à des tremblements et de la nervosité, ou à une sensation d'ébriété et de fatigue.
- Hyperplasie gingivale, dysmorphie faciale et hypertrichose en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les jeunes.
- Macrocytose et anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
- Réactions allergiques cutanées, pouvant aller jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson, en particulier chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 (personnes d'origine asiatique). Allergie croisée avec la carbamazépine.
- Syndrome DRESS (voir Intro.6.2.6.).
- En cas d'administration intraveineuse: aussi risque de troubles de la conduction cardiaque et hypotension; nécrose tissulaire importante en cas d'extravasation.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périsconceptionnelle).
- Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène.
- Il existe des soupçons qu'une exposition in utero à la phénytoïne puisse influencer négativement le développement cognitif de l'enfant et puisse augmenter le risque de troubles du comportement et le risque d'autisme.
- La phénytoïne peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.

Interactions

- Voir 10.7.
- Diminution de la concentration plasmatique en cas de consommation chronique et exagérée d'alcool.
- La phénytoïne est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, et un inducteur du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans

Intro.6.3.), avec entre autres augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et diminution de l'effet des contraceptifs estroprogestatifs.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- L'augmentation de la dose doit se faire très progressivement, vu la cinétique non linéaire.
- Chez les patients atteints de diabète sucré, la phénytoïne peut augmenter la glycémie.

Posologie

- En cas d'administrations répétées, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après une semaine environ, étant donné la longue demi-vie (environ 20 heures).
- Les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent chez l'adulte entre 10 et 20 µg/ml, chez les personnes âgées entre 5 et 15 µg/ml.

DIPHANTOINE (Kela) 

phénytoïne, sodium
compr. (séc. en 4)
100 x 100 mg

R/a O 13,15 €

10.7.2.6. Tiagabine**Positionnement**

- Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 12 ans.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Vertiges, fatigue et somnolence.
- Plus rarement tremblements, troubles de la concentration, diarrhée, labilité émotionnelle, ecchymoses et troubles visuels.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- La tiagabine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 10.7.

GABITRIL (Teva)

tiagabine (chlorhydrate) compr. pellic.			
50 x 5 mg	R/a!	O	28,39 €
100 x 10 mg	R/a!	O	65,49 €
100 x 15 mg	R/a!	O	97,07 €

10.7.2.7. Lacosamide**Positionnement**

– Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement des crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie (*add-on*).

Contre-indications

– Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Surtout vertiges, céphalées, diplopie et nausées.
– Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire avec risque d'arythmies et de syncopes.
– Syndrome DRESS (voir *Intro.6.2.6.*).

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

Interactions

– Voir 10.7.
– Risque accru de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire lors de l'association à d'autres médicaments qui influencent la conduction (p.ex. carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, prégabaline et certains antiarythmiques).

VIMPAT (UCB) G₁D

lacosamide compr. pellic.			
56 x 50 mg	R/a!	O	47,45 €
56 x 100 mg	R/a!	O	87,70 €
56 x 150 mg	R/a!	O	126,75 €
56 x 200 mg	R/a!	O	165,82 €
sirop sol.			
200 ml 50 mg/5 ml	R/a!	O	35,79 €
sol. perf. i.v. [flac.]			
5 x 200 mg/20 ml	U.H.		[184 €]

10.7.3. ANTIÉPILEPTIQUES À USAGE LIMITÉ**10.7.3.1. Éthosuximide****Positionnement**

– Voir 10.7.
– L'éthosuximide est utilisé dans le traitement des absences chez l'enfant et l'adolescent en cas d'efficacité insuffisante ou de contre-indication d'autres

antiépileptiques. Il n'est pas efficace dans les autres types de crises.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Anémie aplasique.
– Irritation du tractus gastro-intestinal.
– Ataxie, céphalées, vertiges, insomnie.
– Agressivité, psychose paranoïde aiguë.
– Rash érythémateux, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome DRESS (voir *Intro.6.2.6.*).

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périoconceptionnelle).

– Grossesse: forte suspicion d'effet tératogène.

– L'allaitement est déconseillé. L'éthosuximide passe dans le lait maternel; de la somnolence et des troubles de la succion ont notamment été décrits chez l'enfant.

Interactions

– Voir 10.7.
– L'éthosuximide est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Voir 10.7.

ZARONTIN (Movianto)

éthosuximide sirop sol.			
200 ml 250 mg/5 ml	R/a	O	6,95 €

10.7.3.2. Felbamate**Positionnement**

– Voir 10.7.
– Etant donné ses effets indésirables potentiellement graves, le felbamate est réservé au traitement des formes réfractaires du syndrome de Lennox-Gastaut.

Contre-indications

– Antécédents de troubles hématologiques.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Anémie aplasique.
– Hépatotoxicité.
– Troubles gastro-intestinaux.
– Troubles du sommeil, vertiges, céphalées, troubles visuels.

Grossesse et allaitement


– Voir 10.7.

Interactions

– Voir 10.7.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Contrôle régulier des fonctions hématologiques et hépatiques, surtout pendant les premiers mois du traitement.

TALLOXA (MSD) 

felbamate compr. (séc.) Tabs 100 x 600 mg	R/a! O	96,38 €
sirop susp. 230 ml 600 mg/5 ml	R/a! O	51,99 €

10.7.3.3. Rufinamide**Positionnement**

- Voir 10.7.
- Le rufinamide est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Apparition d'un état de mal épileptique.
- Surtout somnolence, vertiges, ataxie, troubles visuels, céphalées.
- Vomissements.

Grossesse

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- Le rufinamide est un inducteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une diminution de l'effet des contraceptifs estro-progestatifs.

INOVELON (Eisai)

rufinamide compr. pellic. (séc.) 60 x 200 mg	U.H.	[63 €]
200 x 400 mg	U.H.	[398 €]

10.7.3.4. Stiripentol**Positionnement**

- Voir 10.7.
- Le stiripentol est réservé au traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet), en association au clobazam et au valproate.

Contre-indications

- Antécédents de délire ou de psychose.

Effets indésirables

- Anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence.

- Ataxie, hypotonie, dystonie, diplopie.
- Neutropénie réversible, rash.

Interactions

- Le stiripentol est un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6, et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

DIACOMIT (Biocodex) 

stiripentol gél. 60 x 250 mg	U.H.	[172 €]
60 x 500 mg	U.H.	[323 €]
susp. (pdr, sachet) 60 x 250 mg	U.H.	[172 €]
60 x 500 mg	U.H.	[323 €]

10.7.3.5. Vigabatrine**Positionnement**

- Voir 10.7.
- Traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises épileptiques focales résistantes avec ou sans généralisation secondaire, et en monothérapie dans le traitement des spasmes épileptiques infantiles (syndrome de West).
- La place de la vigabatrine est très limitée en raison de ses effets indésirables graves.

Contre-indications

- Anomalies du champ visuel.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout somnolence, nervosité, agressivité, réactions paranoïdes, symptômes dépressifs, troubles de la concentration et de la mémoire, confusion, vertiges, troubles visuels et céphalées, paresthésies, alopecie, nausées, vomissements, prise de poids.
- Lésions irréversibles de la rétine avec rétrécissement concentrique du champ visuel [voir *Folia de décembre 2000*].
- Psychoses et prise pondérale en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Contrôle du champ visuel au moins une fois par an.

SABRIL (Sanofi Belgium) 

vigabatrine compr. (séc.) 100 x 500 mg	R/a! O	57,61 €
--	--------	---------

10.8. Médicaments de la spasticité musculaire

Positionnement

- L'effet de ces médicaments dans les états spastiques est souvent faible et n'est obtenu qu'à des doses provoquant de nombreux effets indésirables. Leur emploi doit être limité aux patients présentant une spasticité invalidante, comme celle consécutive à une maladie dégénérative de la moelle épinière, une sclérose en plaques ou une lésion de la voie corticospinale.
- L'efficacité de ces médicaments doit être cliniquement évaluée après \pm 2 mois afin de décider, en fonction du rapport bénéfice/risque de sa poursuite ou de son arrêt.
- Les *benzodiazépines* (voir 10.1.1.) exercent un certain effet sur la spasticité.
- Le *baclofène* et la *tizanidine* ont un effet favorable sur la spasticité d'origine spinale et dans les manifestations spastiques liées à des troubles vasculaires cérébraux, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le baclofène est parfois utilisé par voie intrathécale au moyen d'une pompe implantée, en cas de spasticité diffuse surtout d'origine spinale, réfractaire aux traitements par voie orale. Il est aussi utilisé *off label* dans le sevrage alcoolique (voir 10.5.1.).
- Le *dantrolène* directement sur les cellules musculaires striées et diminue la spasticité d'origine spinale et cérébrale mais est maintenant utilisé principalement dans le traitement de l'hyperthermie maligne.
- Des injections de *toxine botulique* sont utilisées pour certaines affections localisées du système nerveux qui affectent le tonus des muscles striés telles que le pied équin spastique, la spasticité des membres, le strabisme, le blépharospasme et le torticolis spasmodique ainsi que dans des indications esthétiques. L'effet est prolongé (parfois quelques mois), mais de rares cas de résistance ont été rapportés. La toxine botulique est aussi proposée dans l'hyperhydrose, l'hypersalivation, le syndrome de Frey, la migraine chronique (voir 10.9.2.) et dans certains cas de dysfonction vésicale (voir 7.1.) et de fissure anale. Certaines de ces indications ne figurent pas dans les RCP des spécialités.
- Des extraits de cannabis (cannabinoïdes) permettent, en complément d'autres traitements antispastiques, d'améliorer la spasticité modérée à sévère due à la sclérose en plaques (voir 10.14.). Cette amélioration est limitée et ne concerne qu'une minorité de patients [voir *Folia de septembre 2015*; *Folia d'avril 2016* et *Folia de décembre 2019*].
- La *fampridine* (syn. 4-aminopyridine), un dérivé de la pyridine, est utilisée pour améliorer le périmètre de marche chez les patients atteints de sclérose en plaques souffrant entre autres de spasticité au niveau des jambes. Son efficacité est minime et son rapport bénéfice/risque est incertain [voir *Folia de juin 2017*].

Contre-indications

- Baclofène par voie intrathécale: infection locale ou systémique.
- Toxine botulique: maladies musculaires telles que la myasthénie grave; infection au site d'injection; en cas d'utilisation pour des problèmes vésicaux: aussi rétention urinaire aiguë.
- Cannabinoïdes: antécédents de troubles psychiatriques, période d'allaitement.
- Dantrolène: spasmes musculaires aigus, insuffisance hépatique (RCP).
- Fampridine: antécédents d'épilepsie, insuffisance rénale (RCP).
- Tizanidine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Baclofène et tizanidine: nausées, sédation, hypotension, confusion, hallucinations, vertiges, tremblements, épilepsie.
- Toxine botulique, en fonction de la localisation de l'injection: faiblesse musculaire à distance du site d'injection, blépharoptose, dysphagie. Rarement, réactions anaphylactiques; très rarement mais pouvant être fatal: arythmies, infarctus du myocarde et pneumonie par aspiration.
- Cannabinoïdes: anorexie, troubles gastro-intestinaux, fatigue, somnolence, vertiges, syncope, troubles de l'attention et de la mémoire, confusion, hallucinations, anxiété, dépression, troubles de l'humeur, idées suicidaires, délire.
- Dantrolène: sédation, diarrhée, nausées, faiblesse musculaire, troubles hépatiques graves pouvant se manifester tardivement.

– Fampridine: troubles gastro-intestinaux, infections urinaires, anxiété, insomnie, vertiges. Des crises d'épilepsie et des arythmies cardiaques ont été observées à doses élevées.

Grossesse et allaitement

– Baclofène: en cas de prise orale de 80 mg par jour de baclofène pendant la grossesse, des manifestations de sevrage (convulsions) peuvent apparaître chez l'enfant à naître.

– Les cannabinoïdes sont contre-indiqués pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

– Baclofène, cannabinoïdes, dantrolène et tizanidine: sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– La tizanidine est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– Les cannabinoïdes sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Le tétrahydrocannabinol est un substrat du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– Fampridine: risque de crises d'épilepsie en association à des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène (voir Intro.6.2.8.).

Précautions particulières

– Lors de l'arrêt du traitement de la plupart des myorelaxants, il existe un risque de manifestations de sevrage.

– Baclofène et tizanidine: commencer à faible dose et augmenter progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal; prudence en cas d'insuffisance hépatique. Risque de chute chez les patients AVC en raison d'une hyper-sédation.

– Toxine botulique: pour les différentes spécialités, les unités ne sont pas les mêmes, et les indications et conditions de remboursement sont différentes.

– Cannabinoïdes: prudence en cas d'affections cardio-vasculaires graves et chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances. La conduite d'un véhicule lors d'un traitement par cannabinoïdes peut constituer une infraction au code de la route.

– Fampridine: prudence chez les patients avec des troubles du rythme cardiaque.

Baclofène



BACLOFEN AGUETTANT (Aguettant)

baclofène			
sol. inj./perf. i.théc. [amp.]			
10 x 0,05 mg/1 ml	U.H.	[10 €]	
1 x 10 mg/20 ml	U.H.	[40 €]	
10 x 10 mg/5 ml	U.H.	[404 €]	
1 x 40 mg/20 ml	U.H.	[145 €]	

BACLOFEN MYLAN (Mylan)

baclofène			
compr. (séc.)			
50 x 10 mg	R/b 	7,29 €	
50 x 25 mg	R/b 	10,66 €	

LIORESAL (Novartis Pharma)

baclofène			
compr. (séc.)			
50 x 10 mg	R/b 	7,91 €	
50 x 25 mg	R/b 	12,19 €	
sol. inj./perf. i.théc. [amp.]			
1 x 0,05 mg/1 ml	U.H.	[1 €]	
1 x 10 mg/20 ml	U.H.	[38 €]	
1 x 10 mg/5 ml	U.H.	[38 €]	

Cannabinoïdes

SATIVEX (Almirall)

delta-9-tétrahydrocannabinol 2,7 mg/100 µl			
cannabidiol 2,5 mg/100 µl			
sol. spray bucc.			
3 x 10 ml	U.H.	[466 €]	
(100 µl = 1 pression = 2,7 mg/2,5 mg; stupéfiant)			

Fampridine

FAMPYRA (Biogen)

fampridine			
compr. lib. prol.			
56 x 10 mg	R/b! 	170,41 €	

Toxine botulique

AZZALURE (Ipsen)

toxine botulique type A			
(complexe toxine-hémagglutinine)			
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]			
2 x 125 U	R/	175,00 €	

BOCOUTURE (Merz)

toxine botulique type A			
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]			
1 x 50 U	R/	89,00 €	
1 x 100 U	R/	167,80 €	

BOTOX (Allergan)

toxine botulique type A
sol. inj. (pdr) i.m./i.derm. [flac.]
1 x 100 U R/h! 179,41 €

DYSPOPT (Ipsen) ▽

toxine botulique type A
(complexe toxine-hémagglutinine)
sol. inj. (pdr) i.m./s.c./i.derm. [flac.]
2 x 500 U R/h! 400,72 €

VISTABEL (Allergan)

toxine botulique type A
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]
1 x 50 U R/ 135,39 €

XEOMEEN (Merz) ▽

toxine botulique type A
sol. inj. (pdr) i.m./i.gland. [flac.]
1 x 50 U U.H. [85 €]
1 x 100 U U.H. [170 €]
1 x 200 U U.H. [340 €]

Dantrolène**DANTRIUM (Norgine) ▽**

dantrolène, sodium
sol. inj. (pdr) i.v. [amp.]
12 x 20 mg U.H. [864 €]

Tizanidine**SIRDALUD (Novartis Pharma) ¶**

tizanidine (chlorhydrate)
compr. (séc.)
100 x 4 mg R/b ○ 23,33 €

10.9. Antimigraigneux

10.9.1. MÉDICAMENTS DE LA CRISE MIGRAINEUSE AIGÜE

Positionnement

– Le traitement médicamenteux de la migraine nécessite un diagnostic exact. Il est important d'éviter les facteurs déclenchants ou aggravants.

– Dans le traitement de la crise migraineuse, il est important d'administrer un médicament dès les premiers symptômes. Le choix du traitement dépend de la gravité de la crise et de la réponse individuelle. En cas de crise légère, des analgésiques non opioïdes (p.ex. paracétamol, acide acétylsalicylique) ou un AINS (p.ex. ibuprofène, naproxène ou diclofénac), éventuellement en association à un gastroprokinétique (p.ex. alizapride, dompéridone ou métoclopramide), suffisent. En cas de crise plus sévère, ou en cas d'effet insuffisant d'un analgésique non opioïde ou d'un AINS, des antimigraigneux spécifiques sont recommandés (p.ex. les triptans).

– Les triptans: il n'est pas prouvé que les faibles différences d'efficacité et d'effets indésirables observées entre les triptans par voie orale aient un impact clinique. Les différences de durée d'action et de pharmacocinétique peuvent toutefois influencer le choix.

– En cas de vomissements incoercibles, ou d'effet insuffisant de triptans oraux lors d'épisodes précédents, l'administration de sumatriptan en auto-injection (sous-cutanée) peut être indiquée.

– Les dérivés de l'ergot ont un rapport bénéfice/risque négatif en raison du manque d'études rigoureuses, de leur effet imprévisible et de leurs effets indésirables. La dihydroergotamine par voie nasale a été retirée du marché en novembre 2017; la forme injectable et les formes orales ont été retirées du marché il y a déjà quelques années. Seule l'association ergotamine + caféine est encore disponible (voir 10.9.1.2.); cette association n'est pas à recommander.

– La migraine est fréquente chez les enfants et les adolescents. L'ibuprofène est efficace en cas de crise migraineuse aiguë chez l'enfant. Plusieurs triptans ont été étudiés chez les enfants et les adolescents, mais ces études ont montré un effet placebo très important

et seulement un faible bénéfice du médicament. L'utilisation chez les enfants et les adolescents ne figure pas dans les RCP, sauf dans celui du sumatriptan 10 mg intranasal, qui est autorisé à partir de l'âge de 12 ans.

– L'utilisation prolongée et trop fréquente d'antimigraigneux (triptans, dérivés de l'ergot) ou d'analgésiques peut augmenter la fréquence des plaintes de céphalées et induire des céphalées médicamenteuses [voir *Folia de février 2006*].

– Ni les triptans ni les dérivés de l'ergot ne peuvent être utilisés en prophylaxie.

– Il n'est pas clair si la migraine mensuelle nécessite une approche spécifique. Des études de bonne qualité méthodologique font défaut pour les analgésiques de première ligne tels que l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et les AINS; seuls quelques triptans ont été étudiés de manière limitée et se sont révélés plus efficaces qu'un placebo.

10.9.1.1. Triptans

Positionnement

– Voir 10.9.1.

Contre-indications

– Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.

– Migraine avec aura prolongée, migraine avec aura du tronc cérébral, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).

– Les triptans ne peuvent pas être administrés si des dérivés de l'ergot sont déjà utilisés.

– Elépritan, rizatriptan: insuffisance rénale sévère (RCP).

– Zolmitriptan: troubles du rythme cardiaque, syndrome de Wolff-Parkinson-White.

– Almotriptan, életriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine; il peut s'agir dans de rares cas de spasmes coronariens, mais ce risque est faible en l'absence d'une affection coronarienne ou d'une hyper-

tension artérielle non contrôlée; palpitations.

– Nausées, vomissements, somnolence et vertiges.

– Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive (voir 10.9.1.).

Grossesse et allaitement

– Grossesse: le sumatriptan bénéficie du plus long recul d'utilisation, les données étant rassurantes en ce qui concerne une utilisation occasionnelle, en particulier durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse. Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal.

– Allaitement: le sumatriptan et l'élétriptan sont probablement sans danger pendant la période d'allaitement.

Interactions

– Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.

– Un risque de syndrome sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.) a été suggéré en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais les preuves sont faibles.

– Rizatriptan: risque de forte augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'administration concomitante de propranolol.

– Le rizatriptan, le sumatriptan et, dans une moindre mesure, le zolmitriptan: le moclobémide inhibe leur métabolisation, avec comme conséquence un risque accru d'effets indésirables.

– L'almotriptan et l'élétriptan sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'almotriptan est aussi un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'élétriptan est de plus un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le frovatriptan est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– Le zolmitriptan est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Les triptans ne peuvent pas être utilisés de manière répétitive (pas plus de 10 jours par mois).

Posologie

– Il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse si aucune réponse n'est obtenue après la première dose. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser un analgésique non opioïde ou un AINS.


– Si la première dose a apporté un soulagement, mais que les symptômes réapparaissent, une 2^e ou 3^e dose peut être prise sur une période de 24 heures.

– En cas d'administration orale ou nasale, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre les doses (intervalle de 4 heures pour le naratriptan). La dose maximale par 24 heures doit être respectée.

– En cas d'injection sous-cutanée, un intervalle d'au moins 1 heure doit être respecté entre deux injections.

Almotriptan

Posol. 12,5 mg; max. 25 mg par 24 heures

ALMOGRAN (Almiral) 

almotriptan (hydrogénomalate)		
compr. pellic.		
3 x 12,5 mg	R/	27,00 €
12 x 12,5 mg	R/	62,60 €

Élétriptan

Posol. 40 mg; max. 80 mg par 24 heures

RELERT (Upjohn) 

élétriptan (bromhydrate)		
compr. pellic.		
6 x 40 mg	R/	42,12 €

Frovatriptan

Posol. 2,5 mg; max. 5 mg par 24 heures

FROVATEX (Menarini)


frovatriptan (succinate)		
compr. pellic.		
6 x 2,5 mg	R/	31,36 €

MIGARD (Menarini)

frovatriptan (succinate)		
compr. pellic.		
6 x 2,5 mg	R/	31,36 €

Naratriptan

Posol. 2,5 mg; max. 5 mg par 24 heures

NARAMIG (GSK) 


naratriptan (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
12 x 2,5 mg	R/	59,94 €

NARATRIPTAN SANDOZ (Sandoz) 

naratriptan (chlorhydrate) compr. pellic. 12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	22,20 €
---	--------	---------

Rizatriptan

<i>Posol.</i> 10 mg; max. 20 mg par 24 heures

MAXALT (MSD) 

rizatriptan (benzoate) lyophilisat Lyo 3 x 10 mg	R/	27,91 €
--	----	---------

Sumatriptan

<i>Posol.</i> - per os: 50 à 100 mg; max. 300 mg par 24 heures - nasal: 10 à 20 mg dans une seule narine; max. 40 mg par 24 heures - s.c.: 6 mg; max. 12 mg par 24 heures
--

IMITREX (GSK)

sumatriptan (succinate) compr. disp. Instant 12 x 50 mg	R/	66,91 €
6 x 100 mg	R/	66,91 €
sol. inj. s.c. [cart.] pour Glaxopen 2 x 6 mg/0,5 ml	R/b! ⊖	33,45 €

sumatriptan sol. spray nas. 6 x 1 dos. 10 mg/1 dos.	R/	44,80 €
6 x 1 dos. 20 mg/1 dos.	R/	67,40 €

SUMATRIPTAN EG (EG)

sumatriptan (succinate) compr. (séc.) 2 x 50 mg	R/b! ⊖	8,41 €
6 x 50 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 50 mg	R/b! ⊖	17,27 €
24 x 50 mg	R/b! ⊖	28,24 €
compr. 2 x 100 mg	R/b! ⊖	11,16 €
6 x 100 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 100 mg	R/b! ⊖	17,27 €
24 x 100 mg	R/b! ⊖	28,24 €

SUMATRIPTAN MYLAN (Mylan)

sumatriptan (succinate) compr. pellic. 6 x 50 mg	R/b! ⊖	10,92 €
12 x 50 mg	R/b! ⊖	17,27 €
24 x 50 mg	R/b! ⊖	28,17 €
48 x 50 mg	R/b! ⊖	47,14 €
6 x 100 mg	R/b! ⊖	10,92 €
12 x 100 mg	R/b! ⊖	17,27 €
24 x 100 mg	R/b! ⊖	28,17 €
48 x 100 mg	R/b! ⊖	47,14 €

SUMATRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

sumatriptan (succinate) compr. (séc.) 2 x 50 mg	R/b! ⊖	8,78 €
6 x 50 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 50 mg	R/b! ⊖	17,16 €
24 x 50 mg	R/b! ⊖	28,17 €
2 x 100 mg	R/b! ⊖	11,16 €
6 x 100 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 100 mg	R/b! ⊖	17,16 €
24 x 100 mg	R/b! ⊖	28,17 €

SUMATRIPTAN TEVA (Teva)

sumatriptan (succinate) compr. pellic. (séc.) 6 x 50 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 50 mg	R/b! ⊖	16,09 €
24 x 50 mg	R/b! ⊖	26,88 €
compr. pellic. 12 x 100 mg	R/b! ⊖	16,09 €
24 x 100 mg	R/b! ⊖	26,88 €

Zolmitriptan

<i>Posol.</i> 2,5 à 5 mg; max. 10 mg par 24 heures
--

ZOLMITRIPTAN AB (Aurobindo)

zolmitriptan compr. orodisp. Instant 12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	18,78 €
--	--------	---------

ZOLMITRIPTAN EG (EG)

zolmitriptan compr. orodisp. Instant 12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	18,94 €
24 x 2,5 mg	R/b! ⊖	34,47 €

ZOLMITRIPTAN MYLAN (Mylan)

zolmitriptan compr. orodisp. Odis 6 x 2,5 mg	R/b! ⊖	10,92 €
12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	18,86 €
24 x 2,5 mg	R/b! ⊖	34,20 €
6 x 5 mg	R/b! ⊖	10,92 €
12 x 5 mg	R/b! ⊖	18,86 €

ZOLMITRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

zolmitriptan compr. orodisp. 2 x 2,5 mg	R/b! ⊖	11,19 €
6 x 2,5 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	18,86 €
24 x 2,5 mg	R/b! ⊖	34,20 €

ZOMIG (Grünenthal)

zolmitriptan compr. pellic. 12 x 2,5 mg	R/	66,96 €
compr. orodisp. Instant 6 x 2,5 mg	R/	42,14 €
12 x 2,5 mg	R/	66,96 €
sol. spray nas. 2 x 1 dos. 5 mg/1 dos.	R/	28,53 €

10.9.1.2. Dérivés de l'ergot dans des associations**Positionnement**

– Voir 10.9.1.
– Seule l'ergotamine associée à la caféine est encore disponible; cette association n'est pas à recommander.

Contre-indications

– Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.
– Migraine avec aura prolongé, migraine avec aura cérébrale, migraine hémiplegique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).
– **Grossesse et allaitement.**

– Insuffisance rénale, insuffisance hépatique (RCP).

Posol. – (médicament à déconseiller)

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée, paresthésies, extrémités froides, rarement claudication intermittente et angor.
- Nécrose tissulaire (ergotisme) consécutive à des spasmes vasculaires en cas de surdosage, d'utilisation prolongée ou d'hypersensibilité.
- Réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite et/ou fibrose rétropéritonéale, ainsi que des valvulopathies en cas d'utilisation chronique de certains dérivés de l'ergot [voir *Folia de juin 2007*].
- Induction de céphalées dues aux médicaments en cas d'utilisation trop fréquente (voir 10.9.1.).

Grossesse et allaitement

- **Les dérivés de l'ergot sont contre-indiqués pendant la grossesse (déclenchement de contractions utérines, risque d'hypoxie fœtale) et pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Risque accru de spasmes vasculaires et de nécrose tissulaire en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, d'autres dérivés de l'ergot, des β -bloquants, des héparines, des triptans ou des sympathicomimétiques.
- Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.
- Syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à effet sérotoninergique (voir *Intro.6.2.4.*).
- L'ergotamine et la dihydroergotamine sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les dérivés de l'ergot ne doivent pas être utilisés à titre prophylactique ni pris trop fréquemment (pas plus de 10 jours par mois).

CAFERGOT (Amdipharm)

ergotamine, tartrate 1 mg caféine 100 mg compr. (séc.)		
20	R/	4,82 €
100	R/	17,71 €
ergotamine, tartrate 2 mg caféine 100 mg supp.		
30	R/	16,65 €

10.9.2. MÉDICAMENTS PROPHYLACTIQUES

Sont utilisés en prophylaxie:

- les β -bloquants (voir 1.5.)
- les antiépileptiques: acide valproïque et topiramate (voir 10.7.)
- la flunarizine
- l'amitriptyline (voir 10.3.)
- érénumab, frémanzumab, galcanézumab (aucun de ces 3 médicaments n'étant disponible en Belgique, situation au 01/01/2021)
- la toxine botulique dans la migraine chronique (voir 10.8.).

La place des médicaments suivants n'est pas claire:

- la riboflavine (en magistrale, 400 mg p.j.)
- le lisinopril (voir 1.7.1.) ou le candésartan (voir 1.7.2.)
- la venlafaxine (voir 10.3.2.2.).

Pour certains de ces médicaments, la migraine ne figure pas comme indication dans le RCP.

Positionnement

- Une prophylaxie antimigraineuse peut être envisagée chez les patients qui présentent deux crises ou plus par mois et en cas de crises invalidantes ne répondant pas au traitement aigu.
- Les β -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque (surtout le métoprolol et le propranolol, indication figurant dans le RCP) ont, sur base des données disponibles, le meilleur rapport bénéfice/risque. L'aténolol et le bisoprolol se sont également avérés efficaces (indication ne figurant pas dans le RCP).
- L'acide valproïque, le topiramate, l'amitriptyline et la flunarizine peuvent être utilisés lorsque les β -bloquants ne sont pas suffisamment efficaces ou sont mal tolérés. **L'acide valproïque et le topiramate sont contre-indiqués en prévention des crises de migraine pendant la grossesse et doivent donc être utilisés avec la plus grande prudence chez les jeunes femmes.** Chez les enfants et les adolescents

migraineux, ni l'amitriptyline, ni le topiramate ne sont apparus plus efficaces que le placebo; en outre, ils entraînent plus d'effets indésirables [voir *Folia de juin 2017*].

– Pour d'autres médicaments tels que la riboflavine, le lisinopril, le candésartan et la venlafaxine, les preuves d'efficacité sont très limitées. La clonidine n'est pas plus efficace que le placebo.

– Le traitement prophylactique diminue la gravité et la fréquence des crises, mais ne peut pas toujours les empêcher complètement. Une réduction de moitié du nombre de crises est considérée comme un succès.

– L'effet d'un traitement prophylactique ne peut être évalué qu'après 2 à 3 mois, et seulement après 6 mois dans le cas de la toxine botulique. La nécessité d'un traitement prophylactique doit être réévaluée régulièrement avec le patient, par exemple au moyen d'un agenda des céphalées. L'arrêt progressif du traitement prophylactique peut être envisagé après 6 à 12 mois de traitement efficace.

– Dans les formes de migraine très invalidantes, plusieurs médicaments prophylactiques sont parfois associés, mais il n'y a quasiment pas d'études contrôlées à ce sujet.

– Des injections de toxine botulique (voir 10.8.4.) ont un effet limité dans la migraine chronique, une forme très sévère mais rare de la migraine (céphalées pendant au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours avec migraine, pendant au moins 3 mois).

– L'érenumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du peptide relié au gène calcitonine (CGRP). Le galcanézumab et le frémanézumab sont des anticorps monoclonaux ciblant le neuroptide CGRP, impli-

qué dans la physiopathologie de la migraine. Ces médicaments ont été approuvés par l'EMA en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Ils ne sont pas encore disponibles sur le marché belge (situation au 01/01/2021).

– Des études de qualité sur la prévention de migraine menstruelle font défaut. La place des contraceptifs hormonaux et des traitements hormonaux de la ménopause dans la migraine sans aura n'est pas claire; dans la migraine avec aura, les contraceptifs hormonaux sont contre-indiqués en raison d'un risque accru d'AVC.

10.9.2.1. Flunarizine

Positionnement

– Voir 10.9.2.

Contre-indications

– Antécédents de dépression.

Effets indésirables

- Sédation.
- Dépression.
- Prise de poids.
- Symptômes extrapyramidaux.

Interactions

– Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

<i>Posol.</i> 5 à 10 mg p.j. en 1 prise

FLUNATOP (Apotex)

flunarizine (dichlorhydrate)		
gél.		
50 x 5 mg	R/	15,43 €
28 x 10 mg	R/	17,28 €

SIBELIUM (Janssen-Cilag)

flunarizine (dichlorhydrate)		
compr. (séc.)		
28 x 10 mg	R/	19,91 €

10.10. Inhibiteurs des cholinestérasés

Ces médicaments inhibent l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine, augmentant ainsi les effets de ce neurotransmetteur sur les muscles striés, les muscles lisses et au niveau du système nerveux central.

Pour les inhibiteurs des cholinestérasés utilisés dans la maladie d'Alzheimer, voir 10.11. Les inhibiteurs des cholinestérasés sont aussi utilisés par voie locale pour le traitement du glaucome (voir 16.5.1.).

Indications (synthèse du RCP)

- Antagonisme des curarisants non dépolarisants.
- Atonie intestinale et vésicale postopératoire.
- Myasthénie grave.

Contre-indications

- Asthme.
- Obstruction des voies urinaires.

Effets indésirables

– Effets indésirables de type cholinergique (nausées, vomissements, stimulation du système nerveux central, bradycardie, bronchospasme); la plupart de ces effets peuvent être neutralisés par l'atropine (1 mg en i.v. lente) (voir 1.8.4.1.).

Interactions

- Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérasés à des médicaments à effet anticholinergique.
- Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
- Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants.

MESTINON (Meda Pharma) ζ η

pyridostigmine, bromure			
compr.			
50 x 10 mg	R/b O	7,99 €	
compr. enr.			
150 x 60 mg	R/b O	35,37 €	

PROSTIGMINE (Meda Pharma) ζ η

néostigmine, méthylsulfate			
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
5 x 0,5 mg/1 ml	R/		8,84 €
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [flac.]			
5 x 12,5 mg/5 ml	R/		34,33 €

10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer

Les médicaments suivants sont utilisés dans la maladie d'Alzheimer:

- les inhibiteurs des cholinestérases
- la mémantine
- le *Ginkgo biloba*.

Les médicaments utilisés dans les troubles vasculaires (voir 1.10.) n'ont pas de place dans la maladie d'Alzheimer.

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Démence», *Folia de mai 2016* et *Folia d'août 2018*.

– La place de ces médicaments dans la maladie d'Alzheimer est limitée étant donné que leur effet est modeste et qu'ils présentent assez bien d'effets indésirables. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un effet neuroprotecteur ou d'un effet préventif sur le développement de la maladie d'Alzheimer, que ce soit dans la population générale ou chez des personnes présentant des troubles cognitifs légers.

– Il n'est pas clair dans quelle mesure les médicaments de la maladie d'Alzheimer améliorent la qualité de vie des patients et de leur entourage; ces médicaments ont été autorisés (enregistrés) sur la base de tests de la fonction cognitive et non sur la base d'études ayant comme critères d'évaluation le maintien du fonctionnement quotidien. Il n'est pas non plus démontré que ces médicaments peuvent retarder le placement en institution spécialisée.

– Les inhibiteurs des cholinestérases à action centrale ont un effet favorable modeste et temporaire sur les fonctions cognitives chez certains patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer; on ne peut pas prédire quels sont les patients qui répondront au traitement. Les différents inhibiteurs des cholinestérases semblent comparables entre eux quant à leur efficacité.

– Avec ces inhibiteurs des cholinestérases, un effet favorable modeste et temporaire a également été observé dans certaines études dans la démence liée à la maladie de Parkinson, dans la démence à corps de Lewy et dans la démence vasculaire. Dans la maladie de Parkinson, l'utilisation des inhibiteurs des cholinestérases peut être entravée par une aggravation des symptômes moteurs.

– La mémantine est proposée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer avancée, mais le bénéfice observé semble douteux.

– L'utilité d'associer deux médicaments de la maladie d'Alzheimer est controversée. Il n'existe pas d'études contrôlées avec l'association de deux inhibiteurs des cholinestérases; avec l'association d'un inhibiteur des cholinestérases et de mémantine, les résultats sont contradictoires.

– L'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* (EGb 761) n'a pas d'effet avéré chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les nombreux compléments alimentaires qui contiennent du *Ginkgo biloba* n'ont été que peu ou pas étudiés.

– Un grand nombre d'autres compléments alimentaires sont proposés, sans beaucoup de preuves, dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

– Chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer, des psychotropes tels que des antipsychotiques ou des antidépresseurs peuvent s'avérer nécessaires en fonction des symptômes. Chez les patients d'Alzheimer atteints de dépression, l'efficacité des antidépresseurs n'est pas suffisamment prouvée. Il convient de bien distinguer un syndrome démentiel d'un syndrome dépressif. En ce qui concerne l'usage des antipsychotiques dans les troubles du comportement liés à la démence, voir 10.2. Il n'est pas prouvé que les inhibiteurs des cholinestérases aient un effet favorable sur les troubles du comportement liés à la démence. Une prise en charge non médicamenteuse reste essentielle.

– Pour d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la démence (tels les acides gras oméga-3, les préparations de vitamine B, la vitamine E, l'acide folique, le piracétam, la sélégiline, la nimodipine, le traitement hormonal de substitution, les AINS, les antiagrégants, les corticostéroïdes, les statines et le naftidrofuryl), aucun effet n'a été démontré.

10.11.1. INHIBITEURS DES CHOLINESTÉRASES

Positionnement

– Voir 10.11.

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
– Galantamine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Nausées, vomissements, diarrhée, perte de poids, hypersalivation.
– Sudation profuse.
– Bradycardie, hypertension, bloc sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, troubles de la conduction supraventriculaire.
– Incontinence urinaire.
– Vertiges, céphalées, tremblements. Susceptibles d'induire ou d'exacerber des symptômes extrapyramidaux ou parkinsoniens.
– Agitation, confusion, anxiété, troubles du sommeil, convulsions.
– Donépézil et galantamine: aussi allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risque de torsades de pointes en général, voir Intro.6.2.2.).
– Galantamine: syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux en cas d'association à des antipsychotiques.
– Risque accru d'effets indésirables cardiaques (bradycardie, syncope, troubles de la conduction cardiaque, troubles du rythme) en cas d'association à d'autres médicaments à effet cardiaque (entre autres β -bloquants, vérapamil et diltiazem), et de médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
– Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants (voir 18.1.3.).
– Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
– Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérases à des médicaments à effet anticholinergique [voir Folia de juin 2008].
– Le donépézil et la galantamine sont des substrats du CYP3A4 et du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Certains dispositifs transdermiques à base de rivastigmine contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir Folia de septembre 2012].

Donépézil

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise

ARICEPT (Pfizer)

donépézil, chlorhydrate			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/		47,28 €
98 x 5 mg	R/		114,00 €
28 x 10 mg	R/		53,31 €
56 x 10 mg	R/		90,39 €
98 x 10 mg	R/		130,90 €

DONEPEZIL APOTEX (Apotex)

donépézil, chlorhydrate			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	10,05 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	10,05 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	25,83 €

DONEPEZIL EG (EG)

donépézil, chlorhydrate			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	10,38 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	26,98 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	10,38 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	26,98 €

DONEPEZIL KRKA (KRKA)

donépézil, chlorhydrate			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	10,38 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	26,98 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	10,38 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	26,98 €

DONEPEZIL SANDOZ (Sandoz)

donépézil, chlorhydrate			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	10,38 €
56 x 5 mg	R/b!	⊖	32,73 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	26,93 €
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b!	⊖	10,38 €
56 x 10 mg	R/b!	⊖	18,96 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	26,93 €
compr. orodisp.			
98 x 5 mg	R/b!	⊖	26,98 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	25,89 €

DONEPEZIL TEVA (Teva)

donépézil, chlorhydrate			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	10,05 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	26,96 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	10,05 €
56 x 10 mg	R/b!	⊖	17,82 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	26,96 €
compr. orodisp.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	10,10 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	25,89 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	25,89 €

Galantamine

Posol. 8 à 24 mg p.j. en 2 prises (en 1 prise pour lib. prolongée)

GALANTAMIN SANDOZ (Sandoz)

galantamine (bromhydrate)			
gél. lib. prol.			
84 x 16 mg	R/b!	⊖	35,58 €
84 x 24 mg	R/b!	⊖	35,53 €

REMINYL (Janssen-Cilag)

galantamine (bromhydrate)			
gél. lib. prol.			
28 x 8 mg	R/b!	⊖	12,01 €
84 x 16 mg	R/b!	⊖	35,58 €
84 x 24 mg	R/b!	⊖	35,53 €
sol.			
100 ml 4 mg/1 ml	R/b!	⊖	29,84 €

Rivastigmine

Posol.
- per os: 3 à 12 mg p.j. en 2 prises
- voie transderm.: 1 dispositif transderm.
1 x p.j.

EXELON (Novartis Pharma)

rivastigmine (hydrogénotartrate)			
gél.			
56 x 1,5 mg	R/b!	⊖	36,79 €
56 x 3 mg	R/b!	⊖	39,09 €
56 x 4,5 mg	R/b!	⊖	39,09 €
56 x 6 mg	R/b!	⊖	39,94 €

EXELON (Novartis Pharma) ▽

rivastigmine			
dispositif transderm.			
30 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	33,88 €
30 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	33,88 €
90 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	103,36 €
30 x 13,3 mg/24 h (27 mg/15 cm ²)	R/		89,70 €

RIVASTIGMINE MYLAN (Mylan) ▽

rivastigmine			
dispositif transderm.			
30 x 4,6 mg/24 h (6,9 mg/4,6 cm ²)	R/b!	⊖	33,88 €
30 x 9,5 mg/24 h (13,8 mg/9,2 cm ²)	R/b!	⊖	33,88 €
90 x 9,5 mg/24 h (13,8 mg/9,2 cm ²)	R/b!	⊖	103,36 €
(contient de l'aluminium)			

RIVASTIGMINE TEVA (Teva) ▽

rivastigmine			
dispositif transderm.			
30 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	31,49 €
90 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	80,67 €
30 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	33,88 €
90 x 13,3 mg/24 h (27 mg/15 cm ²)	R/b!	⊖	105,54 €

RIVASTIGMIN SANDOZ (Sandoz) ▽

rivastigmine			
dispositif transderm.			
30 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	31,38 €
90 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	80,64 €
30 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	31,38 €
90 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	103,36 €
90 x 13,3 mg/24 h (27 mg/15 cm ²)	R/b!	⊖	105,54 €

10.11.2. MÉMANTINE

La mémantine est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques (de type NMDA).

Positionnement

– Voir 10.11.

Effets indésirables

– Hallucinations, confusion, agitation, vertiges, céphalées, fatigue, bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire.

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres substances à effet anticholinergique (voir Intro.6.2.3.), et d'effets indésirables dopaminergiques en cas d'association à des médicaments dopaminergiques.

Posol. 5 à 20 mg p.j. en 1 prise

MEMANTINE APOTEX (Apotex) ⓈⓂ

mémantine, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	20,06 €
compr. pellic.			
84 x 20 mg	R/b!	⊖	30,88 €

MEMANTINE EG (EG) ⓈⓂ

mémantine, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	21,63 €
compr. pellic.			
98 x 20 mg	R/b!	⊖	40,74 €

MEMANTINE SANDOZ (Sandoz) ⓈⓂ

mémantine, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b!	○	23,02 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	43,20 €
100 x 10 mg	R/		44,95 €
compr. pellic. (séc. en 4)			
56 x 20 mg	R/b!	⊖	64,91 €
98 x 20 mg	R/b!	⊖	43,99 €
100 x 20 mg	R/		44,95 €

10.11.3. GINKGO BILOBA**Positionnement**

– Voir 10.11.

Effets indésirables

– Convulsions chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie [voir Folia d'août 2003].

– Risque d'hémorragie.

				<i>TAVOFORCE (Schwabe)</i>		
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Posol. 120 à 240 mg p.j. en 3 prises</div>			Ginkgo biloba (extrait, EGb761)		
				compr. pellic.		
				30 x 240 mg	R/	41,71 €
				60 x 240 mg	R/	73,22 €
<i>FOCUZINE (Schwabe)</i>						
	Ginkgo biloba (extrait, EGb761)					
	compr. pellic.					
	60 x 40 mg	18,86 €		<i>TAVONIN (Schwabe)</i>		
	30 x 120 mg	29,89 €		Ginkgo biloba (extrait, EGb761)		
				compr. pellic.		
<i>TANAKAN (Ipsen)</i>				100 x 40 mg	R/	34,35 €
	Ginkgo biloba (extrait, EGb761)			30 x 120 mg	R/	35,45 €
	compr. enr.			60 x 120 mg	R/	50,59 €
	90 x 40 mg	R/	26,52 €	90 x 120 mg	R/	70,80 €

10.12. Médicaments de la maladie de Huntington

Positionnement

– La tétrabénazine a des effets antidopaminergiques. Elle est proposée dans le traitement symptomatique de la maladie de Huntington (chorée). Les antipsychotiques peuvent aussi être utilisés dans cette indication lorsque les mouvements choréiques sont très invalidants.

Contre-indications

- Parkinsonisme.
- Dépression, idées suicidaires.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs des MAO.
- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Vertiges, troubles extrapyramidaux.
- Asthénie, somnolence, dépression parfois sévère, anxiété.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Syndrome malin des antipsychotiques (rare).

Interactions

- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif et à l'alcool.
- La tétrabénazine est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas d'insuffisance hépatique.

TETRABENAZINE AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS (AOP)

tétrabénazine			
compr. (séc.)			
112 x 25 mg	R/b	⊖	151,16 €

10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Positionnement

– Le riluzole ralentit légèrement la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), sans effet sur les symptômes, ni sur la spasticité. La réponse au traitement est très variable d'un patient à l'autre, vraisemblablement en raison de l'hétérogénéité de la maladie.

Contre-indications

– Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Asthénie, céphalées, vertiges, tachycardie, nausées, élévation des transaminases sériques, réactions anaphylactiques et œdème angioneurotique.

Interactions

– Le riluzole est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale.

Riluzole

RILUTEK (Sanofi Belgium)

riluzole
compr. pellic.
56 x 50 mg R/b! ⊖ 146,23 €

RILUTEK (Imprexco)

riluzole
compr. pellic.
56 x 50 mg
(distribution parallèle) R/b! ⊖ 146,23 €

RILUZOL AB (Aurobindo)

riluzole
compr. pellic.
56 x 50 mg R/b! ⊖ 142,07 €

TEGLUTIK (Effik)

riluzole
susp. [5 mg/1 ml]
300 ml 50 mg/10 ml R/b! ⊖ 84,11 €

10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

Les médicaments suivants sont utilisés dans la sclérose en plaques (SEP).

- Prévention des exacerbations
 - alemtuzumab (voir 12.3.2.4.1.)
 - cladribine (voir 13.1.2.2.)
 - fumarate de diméthyle (voir 12.3.2.4.2.)
 - fingolimod (voir 12.3.2.4.3.)
 - acétate de glatiramère (voir 12.3.2.4.4.)
 - interférons β -1a et β -1b (voir 12.3.2.3.)
 - mitoxantrone (voir 13.1.3.1.)
 - natalizumab (voir 12.3.2.4.5.)
 - ocrélizumab (voir 12.3.2.4.6.)
 - tériflunomide (voir 12.3.2.4.7.).
- Prise en charge des spasmes musculaires
 - baclofène (voir 10.8.)
 - cannabis (voir 10.8.)
 - fampridine (voir 10.8.)
 - tizanidine (voir 10.8.).

Positionnement

- La sclérose en plaques (SEP) se subdivise en différents types, en fonction de l'évolution clinique.
 - SEP avec alternance de poussées et de rémissions, dites «SEP rémittentes» (*Relapsing-Remitting MS*).
 - SEP primaire progressive (*Primary-Progressive MS*) et SEP primaire progressive avec poussées («*Agressive Relapsing MS*»).
 - SEP secondaire progressive (*Secondary-Progressive MS*).
- Le traitement de la SEP repose sur le traitement des exacerbations, un traitement de fond (prévention des exacerbations) et le traitement des symptômes chroniques.
- Traitement des exacerbations
 - Le traitement consiste généralement en l'administration intraveineuse d'un corticostéroïde (p.ex. méthylprednisolone). Parfois, des corticostéroïdes par voie orale sont utilisés.
- Prévention des exacerbations
 - L'évolution variable de la SEP rend l'évaluation de l'effet d'un traitement difficile. Pour cette raison, il existe beaucoup de discussions concernant la méthodologie des études et leurs résultats ne sont souvent pas univoques.
 - Médicaments utilisés pour modifier l'évolution de la maladie:
 - *SEP avec alternance de poussées et de rémissions*: les interférons β et le glatiramère sont utilisés comme premier choix. Ils diminuent d'environ 30 % le nombre d'exacerbations dans des études d'une durée de 2 à 3 ans. L'effet sur les limitations fonctionnelles est tout au plus limité. Il ne semble pas y avoir de différences quant à l'efficacité entre les différents interférons β , ni entre les interférons et le glatiramère. La mitoxantrone et le natalizumab [voir *Folia de janvier 2014*] sont utilisés comme deuxième choix, après échec des interférons et du glatiramère, mais l'expérience avec ces médicaments est plus limitée et leurs effets indésirables sont parfois très graves. La place du tériflunomide [voir *Folia de décembre 2014*], de l'alemtuzumab [voir *Folia de février 2015*], du fingolimod, du fumarate de diméthyle et de l'ocrélizumab [voir *Folia d'avril NaN*] n'est pas encore claire.
 - *SEP primaire progressive*: pour aucun traitement un effet convaincant sur la progression de la maladie n'a été démontré jusqu'à présent. L'ocrélizumab a cette indication dans le RCP mais son efficacité n'est pas clairement démontrée [voir *Folia d'avril 2018*].
 - *SEP secondaire progressive*: les immunomodulateurs cités ci-dessus n'ont pas de place, à l'exception de l'interféron β chez les patients qui présentent encore des exacerbations.
- Prise en charge des symptômes chroniques
 - Fatigue: l'amantadine (n'est plus disponible en Belgique) et certains psychostimulants (entre autres modafinil, voir 10.4.) sont utilisés, mais les preuves d'efficacité sont faibles.

- Spasticité: les données disponibles les plus convaincantes concernent un traitement oral par le baclofène ou la tizanidine (voir 10.8.). D'autres traitements tels que les benzodiazépines et le dantrolène ou, en cas de spasticité réfractaire, la toxine botulique peuvent être utiles. Les preuves concernant l'efficacité du cannabis [voir *Folia de septembre 2015 et Folia de décembre 2019*] et fampridine [voir *Folia de juin 2017*] sont limitées.
- Tremblements et ataxie: les β -bloquants, certains antiépileptiques (p.ex. la primidone; voir 10.7.) ou le clonazépam (voir 10.1.) peuvent être utiles dans certains cas individuels, mais leur emploi est limité en raison des effets indésirables.
- La douleur dans la SEP est souvent d'origine neuropathique (voir 8.1. et *Fiche de Transparence «Douleurs neuropathiques»*).
- Névralgie de trijumeau: la carbamazépine (voir 10.7.2.1.) est le premier choix. En cas d'efficacité insuffisante, on peut essayer un autre antiépileptique (p.ex. la gabapentine).
- L'hyperactivité vésicale avec incontinence d'urgence est fréquente chez les patients atteints de SEP; des anticholinergiques ou, dans une moindre mesure le β_3 -mimétique mirabégron, peuvent être utilisés (voir 7.1.1. et *Fiche de Transparence «Incontinence urinaire»*).

11. Infections

- 11.1. Antibactériens
- 11.2. Antimycosiques
- 11.3. Antiparasitaires
- 11.4. Antiviraux

Ce chapitre concerne les médicaments utilisés dans les infections. Dans les rubriques «Positionnement» («Indications principales en pratique ambulatoire»), nous renvoyons, lorsque cela est pertinent, au «Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire» (édition 2021), publié par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCO). Le guide de la BAPCO pour la pratique ambulatoire est intégralement disponible dans la version en ligne du Répertoire, dans le chapitre 11.5., ainsi qu'en format PDF (lien sur notre site Web). Les directives de la BAPCO pour le traitement anti-infectieux en milieu hospitalier sont disponibles sur <http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/recommandations-de-traitements-anti-infectieux-en-milieu-hospitalier-2017-integral>.

Le *Tableau 11a. dans 11.1.* reprend les principaux micro-organismes pathogènes.

11.1. Antibactériens

Mécanisme d'action

– Les antibiotiques bloquent des processus métaboliques vitaux spécifiques des bactéries sensibles de sorte que leur développement est soit inhibé (effet bactériostatique), soit arrêté définitivement (effet bactéricide). La distinction entre l'activité bactériostatique et l'activité bactéricide repose sur des analyses *in vitro* et n'est pas facile à transposer en clinique. L'idée selon laquelle les antibiotiques bactéricides seraient supérieurs aux antibiotiques bactériostatiques dans les infections graves n'est pas étayée par des données cliniques. Même dans les indications classiques d'antibiotique bactéricide (endocardite, méningite, ostéomyélite et septicémie neutropénique), de bons résultats ont été rapportés avec des antibiotiques bactériostatiques. Plus important, l'effet antibactérien n'apparaît qu'à partir d'une certaine concentration de l'antibiotique, la concentration minimale inhibitrice (CMI); si la concentration descend en-dessous de la CMI, la croissance bactérienne reprend le plus souvent.

– Pour la plupart des classes d'antibiotiques (p.ex.pénicillines, céphalosporines), il est admis que la durée pendant laquelle la concentration sérique reste supérieure à la CMI est cruciale pour l'activité; cette durée dépend de la dose administrée mais surtout de l'intervalle de temps entre deux prises qui dépend de la durée de demi-vie de l'antibiotique. Pour d'autres antibiotiques (p.ex.aminoglycosides, quinolones), il importe surtout d'atteindre le pic de concentration étant donné l'existence d'un effet «post-antibiotique» (inhibition temporaire de la croissance microbienne même lorsque les concentrations de l'antibiotique ne sont plus mesurables); pour ces antibiotiques, une administration moins fréquente que celle estimée en fonction de la durée de demi-vie est donc suffisante.

Résistance

– Le problème de la résistance mondiale suscite beaucoup d'attention [voir *Folia d'octobre 2019*].

– Une CMI est toujours une moyenne par rapport à une population de germes: certaines souches nécessitent une CMI plus élevée, d'autres plus basse. Lorsque les concentrations d'un antibactérien sont inférieures ou à peine supérieures à la CMI du germe, seuls les micro-organismes les plus sensibles sont inhibés tandis que ceux qui sont moins sensibles, c.-à-d. ceux avec une résistance (partielle), continueront à se développer. C'est ainsi qu'un clone plus résistant peut être sélectionné lors d'un traitement antibiotique. Pour éviter cela, il convient d'utiliser une dose d'antibiotique suffisamment élevée à une fréquence d'administration adéquate. Avec les germes partiellement résistants, une dose d'antibiotique encore plus élevée peut toutefois être encore efficace. Dans les infections respiratoires, il convient par exemple de tenir compte de la résistance partielle du

pneumocoque et on utilisera des doses d'amoxicilline plus élevées que dans la maladie de Lyme par exemple.

– Une résistance peut être présente naturellement («résistance naturelle»), peut apparaître suite à une mutation spontanée, ou peut être transmise par échange de matériel génétique entre différentes souches bactériennes («résistance acquise»). En présence d'une pression de sélection due à l'exposition à des antibiotiques, les germes résistants déjà présents peuvent augmenter rapidement en nombre.

Positionnement

– Les antibiotiques ont une importance cruciale dans les infections bactériennes graves (méningite, pneumonie, septicémie...), mais ils n'apportent pas de bénéfice ou seulement un bénéfice marginal dans les infections évoluant spontanément de façon favorable telles que bronchite, rhinosinusite, pharyngite chez les patients dont l'immunité est normale.

– L'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques disponibles est inquiétante, entre autres en raison de leur utilisation irrationnelle. Les recommandations de la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC) permettent d'y remédier (voir plus haut).

– Dans les infections des voies respiratoires supérieures [voir annuellement les *Folia d'octobre*] mais aussi par exemple en cas de bactériurie asymptomatique [voir *Folia de février 2008*], un traitement antibiotique n'apporte la plupart du temps que peu ou pas de bénéfice. En revanche, les antibiotiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables, de l'apparition de résistances ainsi que d'une augmentation du risque de récives.

– Par contre, chez les patients atteints d'une infection grave aiguë, une antibiothérapie sera instaurée le plus rapidement possible, certainement en cas de suspicion de septicémie.

– Un traitement prophylactique par des antibiotiques n'est généralement pas justifié. Les exceptions à cette règle sont:

- prophylaxie de courte durée lors de certaines interventions chirurgicales [voir l'avis du Conseil Supérieur de la Santé «Recommandations pour l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie» (HGR 5303-4, 2017)];
- prophylaxie en cas de morsure animale ou humaine, en fonction de la localisation ou en présence de facteurs de risque [voir *BAPCOC 2021*];
- prophylaxie de l'endocardite bactérienne ou d'infections postopératoires tardives de prothèses chez les patients à risque lors de certaines interventions; concernant l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie dentaire: voir le rapport KCE «Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire» (*KCE Reports R332B, 2020*);
- prophylaxie en cas de contact avec des patients atteints d'une méningite à méningocoques ou à *Haemophilus influenzae*. Il est préférable de demander conseil à ce sujet auprès des cellules de surveillance des maladies infectieuses des Communautés : pour la Fédération Wallonie-Bruxelles, via www.wiv-isp.be/matra (région Wallonne; Bruxelles-Capitale); pour la Communauté flamande, via www.zorg-en-gezondheid.be.
- prophylaxie chez certains patients atteints d'une immunosuppression sévère (p.ex. après une greffe de moelle ou une transplantation d'organe, chez les patients infectés par le VIH avec un faible taux de lymphocytes CD4).

– Lors de l'instauration d'un traitement antibactérien en pratique ambulatoire, on ne pourra que rarement s'appuyer sur l'identification du germe causal et sur l'antibiogramme. Le choix empirique du traitement se base dès lors sur les germes les plus susceptibles d'être rencontrés dans cette infection, et s'oriente sur un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible. Même dans les infections hospitalières, le choix initial de l'antibiotique est également empirique; étant donné le risque accru de germe résistant, ce choix empirique doit souvent inclure un antibiotique à plus large spectre, en tenant compte des données de résistance locale. Ce traitement doit ensuite être adapté en fonction de l'identification du micro-organisme responsable et de son antibiogramme; si ce germe est encore sensible à un antibiotique à spectre plus étroit, il est préférable de passer à cet antibiotique.

– Les associations d'antibactériens sont de préférence évitées, sauf si l'association permet de contrecarrer l'apparition d'une résistance (p.ex. dans les infections à *Mycobacterium tuberculosis* ou à *Helicobacter pylori*), ou si le risque de ne pas couvrir suffisamment un pathogène éventuel avec une monothérapie empirique est élevé (par ex. en cas d'infections hospitalières compliquées).

Tableau 11a. CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX MICRO-ORGANISMES RENCONTRÉS EN PATHOLOGIE HUMAINE

Cocci Gram positif	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Campylobacter species</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> et autres staphylocoques coagulase-négatifs	<i>Francisella tularensis</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groupe A, β -hémolytique) et groupes C et G	<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> (groupe B, β -hémolytique)	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Streptococcus gallolyticus</i> groupe D	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Peptostreptococcus</i> (streptocoque anaérobie)	<i>Leptotrichia buccalis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumo-coque)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus species</i>	<i>Vibrio cholerae</i> Anaérobies stricts
Cocci Gram négatif	<i>Bacteroides fragilis</i> et non- <i>fragilis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonocoque)	<i>Fusobacterium species</i>
<i>Neisseria meningitidis</i> (méningocoque)	<i>Prevotella species</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Porphyromonas species</i>
Bacilles Gram positif	Bacilles acido-résistants
Aérobies	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Mycobacterium non-tuberculosis</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Actinomycètes
Anaérobies	<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Clostridioides difficile</i> (anciennement <i>Clostridium difficile</i>)	<i>Nocardia species</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	Chlamydia
<i>Clostridium tetani</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Bacilles Gram négatif	<i>Chlamydophila psittaci</i>
Aérobies	<i>Chlamydia trachomatis</i>
• Entérobactéries	Champignons et levures
<i>Citrobacter species</i>	<i>Aspergillus species</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> et <i>aerogenes</i>	<i>Blastomyces dermatidis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i> et non- <i>albicans</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Coccidioides</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Providencia rettgeri</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus vulgaris</i> et <i>Providencia stuartii</i>	Dermatophytes (<i>Tinea</i>)
<i>Salmonella typhi</i> et autres <i>salmonellae</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Serratia species</i>	Mucorales
<i>Shigella species</i>	<i>Sporotrichum</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Mycoplasmes
• Autres bacilles Gram négatif	<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Acinetobacter species</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Brucella</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
	Spirochètes
	<i>Borrelia burgdorferi</i>
	<i>Borrelia recurrentis</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Treponema pallidum</i>

Effets indésirables

- Tous les antibactériens peuvent influencer la flore commensale, avec pour conséquence de la diarrhée et des infections par des levures ou des champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioïdes difficile* peut survenir après un traitement par divers antibiotiques, mais plus fréquemment avec la lincomycine et la clindamycine [voir *Folia de février 2016*].
- Certains antibactériens provoquent des effets indésirables gastro-intestinaux qui ne sont pas dus uniquement au développement surabondant de certains micro-organismes.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Les céphalosporines (surtout la céfazoline) et le co-trimoxazole peuvent renforcer l'effet des antagonistes de la vitamine K; la rifampicine peut diminuer leur effet. Pour les autres antibiotiques, les preuves d'interactions sont plus faibles. Il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de n'importe quel traitement antibiotique.
- Il n'a jamais été prouvé que les antibiotiques diminuent la fiabilité des contraceptifs oraux, sauf pour la rifampicine et la rifabutine qui accélèrent le métabolisme des contraceptifs oraux.

Posologie

- Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires lorsqu'il s'agit d'infections causées par des micro-organismes potentiellement moins sensibles ou d'infections au niveau d'organes avec une mauvaise pénétration tissulaire de l'antibiotique (p.ex. la prostate).
- Dans les infections des voies urinaires basses, à l'exception de la prostatite et de l'orchi-épididymite, les médicaments éliminés par voie rénale peuvent être administrés à des doses moins élevées en raison de leurs concentrations urinaires élevées.
- Chez les enfants, les doses d'antibiotiques doivent être calculées en fonction du poids corporel. Il n'existe pas de règle générale; lorsqu'une préparation est commercialisée sous une forme destinée à l'usage pédiatrique, la posologie pédiatrique est mentionnée.
- En cas d'insuffisance rénale, les médicaments éliminés par voie rénale doivent être administrés à plus faible dose. Cet ajustement est particulièrement important pour les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite tels que les aminoglycosides [voir *Folia d'août 2010*].

11.1.1. ANTIBIOTIQUES BÊTA-LACTAMES

Différentes classes d'antibiotiques appartiennent à ce groupe; elles se caractérisent par la présence d'un cycle β -lactame: les pénicillines (pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases, pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases, aminopénicillines, carboxypénicillines, acyluréidopénicillines), les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames.

Le pivmécillinam est discuté en 11.1.7..

11.1.1.1. Pénicillines

Positionnement

– Les pénicillines naturelles (pénicilline G ou benzylpénicilline; pénicilline V ou phénoxyéthylpénicilline) ont un spectre antibactérien étroit; les amino-, carboxy-, amidino- et acyluréidopénicil-

lines semi-synthétiques ont un spectre plus large, étendu en particulier aux germes Gram négatif.

– Les pénicillines peuvent être inactivées par des enzymes bactériennes qui ouvrent le cycle β -lactame, également appelées les β -lactamases. Il s'agit entre autres des pénicillinases produites par les staphylocoques, et de différentes sortes de β -lactamases produites par des souches Gram négatif (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* et autres entérobactéries, *Pseudomonas*). L'oxacilline et ses dérivés ne sont pas sensibles aux pénicillinases produites par les staphylocoques; la témocilline est résistante à la plupart des β -lactamases produites par les germes Gram négatif. Pour certaines pénicillines, l'ajout d'un inhibiteur des β -lactamases permet d'éviter l'inactivation par les β -lactamases, p.ex. de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique, ou de la pipéracilline avec le tazobactam. On constate

toutefois une prévalence accrue de nouvelles β -lactamases qui ne peuvent pas toujours être inactivées par les inhibiteurs des β -lactamases disponibles. Cela pose surtout des problèmes vis-à-vis de germes pathogènes hospitaliers; même en dehors de l'hôpital, la diffusion de ces germes est en augmentation constante.

– Les pénicillines restent les antibiotiques de premier choix dans de nombreuses infections, aussi bien en pratique ambulatoire qu'en milieu hospitalier.

– La plupart des pneumocoques sont toujours sensibles aux pénicillines, mais vu le pourcentage important de résistance partielle aux pénicillines, il est nécessaire d'utiliser un dosage élevé afin de garantir des concentrations suffisamment élevées. Dans la pratique ambulatoire, il n'y a que l'amoxicilline à dose élevée qui entre en ligne de compte pour le traitement oral d'infections à pneumocoques. La résistance du pneumocoque n'étant pas liée à la production de β -lactamases; l'ajout d'un inhibiteur des β -lactamases (p.ex. l'acide clavulanique) à la pénicilline n'a donc aucune utilité pour éliminer un pneumocoque résistant partiellement à la pénicilline.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Les pénicillines sont peu toxiques mais peuvent provoquer des manifestations allergiques (y compris un choc anaphylactique), de la diarrhée et des infections à *Clostridium difficile* et à *Candida*.

– Allergie aux pénicillines

- Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels que urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.

- L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile. Chez les enfants, les réactions ana-

phylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.

- D'autres réactions, ne mettant pas la vie en danger, sont des réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique), et d'autres réactions (éruptions cutanées maculopapuleuses).

- Environ 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et cinquième génération. Les patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines peuvent toutefois être traités, sous observation, par une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération, le céfuroxime (deuxième génération), un monobactame ou un carbapénème.

11.1.1.1.1. Pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases

Ce groupe comprend la pénicilline G (benzylpénicilline) et la pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline).

Positionnement

– Voir 11.1.1.1.

– Ces pénicillines sont très actives sur la plupart des streptocoques, les bacilles Gram positif, les spirochètes (syphilis) et certaines neisseria. Elles ne sont que peu actives sur les entérocoques et l'*Haemophilus influenzae*, et ne sont pas actives sur la plupart des bacilles Gram négatif.

– La plupart des souches de staphylocoques (> 90%) sont résistantes par production d'une pénicillinase.

– La pénicilline V par voie orale ne convient pas pour le traitement d'infections à pneumocoques en raison d'une trop grande résistance. Depuis mai 2019, la pénicilline V est retirée du marché.

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCO 2021)

- Mal de gorge aigu lorsqu'un antibiotique est indiqué: la pénicilline V est le premier choix, mais elle n'est pas disponible sur le marché et les modalités pratiques compliquent fortement la préparation magistrale [voir *Folia de juin 2016*]; le céfadroxil (chez l'enfant et l'adulte) ou la céfalexine (chez l'adulte) constitue une alternative dans ce cas (voir 11.1.1.2.1.).

- Syphilis primaire, secondaire et latente: la benzathine benzylpénicilline par voie intramusculaire est le premier choix.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Interactions

– Voir 11.1.

Administration et posologie

– La pénicilline G (benzylpénicilline) est utilisée uniquement par voie parentérale car elle est détruite dans l'estomac. Les injections intramusculaires étant très douloureuses, 2 ml du solvant peuvent être remplacés par 2 ml de lidocaïne 2%.

Benzylpénicilline (pénicilline G)

EXTENCIN (Laboratoires Delbert) G_1D

benzylpénicilline, benzathine
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + amp.]
1 x 1.200.000 UI + 5 ml solv.
R/a!c O 19,86 €
(résorption lente sur 4 semaines; anciennement Penadur L.A.)

Posol.

- syphilis primaire, syphilis secondaire ou syphilis latente précoce: 2,4 millions d'UI par voie i.m., à 2 endroits différents, une seule fois
- syphilis latente tardive (infection datant de plus d'un an): 2,4 millions d'UI par voie i.m., à 2 endroits différents aux jours 1, 8 et 15

PENICILLINE (Kela) G_1D

benzylpénicilline, sodium
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v./i.artic./i.burs. [flac.]
100 x 1.000.000 UI U.H. [55 €]
100 x 2.000.000 UI U.H. [66 €]
100 x 5.000.000 UI U.H. [173 €]

Posol.

- adulte: 1.000.000 UI 4 à 6 x p.j., mais dans beaucoup d'indications nettement plus élevé (max. 4.000.000 UI 6 x p.j.)
- enfant (1 mois jusqu'à 18 ans): 100.000 à 400.000 UI/kg/j., fragmenté en 4 à 6 administrations (max. 4.000.000 UI 6 x p.j.)

11.1.1.1.2. Pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases

Il s'agit de la flucloxacilline. Il n'existe plus de spécialité à base d'oxacilline.

Positionnement

– Etant donné leur bonne activité vis-à-vis des staphylocoques producteurs de pénicillinases, les infections dues à ces micro-organismes représentent l'indication préférentielle de ces pénicillines. Les souches de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) sont toutefois résistantes à la flucloxacilline, ainsi qu'à tous les autres antibiotiques β -lactames, à l'exception de la ceftaroline. Les souches de MRSA se rencontrent principalement en milieu

hospitalier, dans les maisons de repos et de soins, et chez les éleveurs de porcs.

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

• Infections de la peau et des tissus mous

- Impétigo, en cas d'échec du traitement local [voir aussi *Folia de novembre 2018*]. La flucloxacilline constitue alors le premier choix.

- Cellulite et érysipèle : un traitement antibiotique systémique est toujours recommandé. Ces infections sont surtout dues à des staphylocoques producteurs de pénicillinases, et à des streptocoques sensibles à la pénicilline. La flucloxacilline est le premier choix.

• Mastite du postpartum, lorsqu'un traitement antibiotique est recommandé (c.-à-d. si, en plus de la mastite, une crevasse sur le mamelon est infectée, si les symptômes ne s'améliorent pas après 12 à 24 heures malgré que le lait ait été tiré efficacement ou si la culture du lait est positive): la flucloxacilline est le premier choix.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
– Atteinte hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.1.
– Hépatite cholestatique.

Interactions

– Voir 11.1.
– La flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de voriconazole chez 50% des patients.

Flucloxacilline

Posol. per os:

- adulte:

- impétigo: 1 à 2 g p.j. en 3 à 4 prises pendant 7 jours
- cellulite et érysipèle: 2 g p.j. en 4 prises pendant 10 jours
- mastite du postpartum: 2 g p.j. en 4 prises pendant 10 à 14 jours

- enfant: 25 à 50 mg/kg/j. en 3 à 4 prises pendant 7 jours (impétigo) ou 10 jours (cellulite et érysipèle)
à prendre 1 heure avant ou 2 heures après le repas

FLOXAPEN (Aurobindo)

flucloxacilline (sodium)

gél.

16 x 500 mg	R/c O	14,52 €
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]	U.H.	[7 €]
10 x 250 mg	U.H.	[14 €]
10 x 500 mg	U.H.	[28 €]
10 x 1 g	U.H.	[56 €]
10 x 2 g	U.H.	

STAPHYCID (Trenker)

flucloxacilline (sodium)

gél.

16 x 500 mg	R/c O	13,76 €
32 x 500 mg	R/c O	22,78 €

flucloxacilline (magnésium)

sirop susp. (pdr)

80 ml 250 mg/5 ml	R/c O	10,10 €
-------------------	-------	---------

11.1.1.1.3. Aminopénicillines

Il s'agit de l'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique, un inhibiteur des β -lactamases.

Positionnement

– L'amoxicilline est surtout active sur les souches non productrices de β -lactamases d'*Haemophilus influenzae*, d'*Helicobacter pylori*, d'*Escherichia coli*, de *Proteus mirabilis*, et sur des souches de salmonella, shigella et listeria.

– Par rapport à la pénicilline G, l'amoxicilline est plus active sur *Enterococcus faecalis*, mais un peu moins actives sur la plupart des micro-organismes Gram positif (p.ex. *Streptococcus pneumoniae*).

– L'amoxicilline est sensible aux β -lactamases et n'est donc pas active sur les germes producteurs de β -lactamases. Beaucoup d'entérobactéries (parmi lesquelles des souches d'*E. coli*, et des souches de salmonella et de shigella), mais aussi de nombreuses souches d'*H. influenzae* et de *M. catarrhalis* et la plupart des staphylocoques produisent des β -lactamases.

– Après prise orale, l'amoxicilline est absorbée à raison d'environ 80%.

– L'association d'acide clavulanique, un inhibiteur des β -lactamases, à l'amoxicilline étend le spectre antibac-

térien à certains micro-organismes producteurs de β -lactamases tels que *S. aureus* méticillino-sensible, *Klebsiella spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis*. Le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant par nature.

– Un usage restrictif de l'association est amoxicilline + acide clavulanique est recommandé: ce n'est qu'en présence d'un risque nettement accru de micro-organismes producteurs de β -lactamases que l'association d'amoxicilline + acide clavulanique est le premier choix.

– L'association d'amoxicilline + acide clavulanique est aussi utilisée dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie) et dans les infections hospitalières. En milieu hospitalier, il existe une résistance acquise croissante vis-à-vis de l'amoxicilline + acide clavulanique.

– Abscess dentaire: la prise en charge est d'abord chirurgicale. Un traitement d'appoint par antibiotiques ne doit être envisagé qu'en présence de signes d'expansion locale ou de signes systémiques d'infection (p.ex. cellulite faciale, fièvre, malaise). L'amoxicilline est le premier choix. L'association amoxicilline + acide clavulanique ne doit être envisagée qu'en cas de symptômes persistants après une chirurgie endodontique ou en cas d'échec du traitement à l'amoxicilline.

– **Amoxicilline: Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**

- Infections respiratoires (nécessitant des doses élevées d'amoxicilline)

- Infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): chez les adultes sans comorbidité et chez les enfants, l'amoxicilline est le premier choix comme traitement empirique, et ce vu la bonne résorption intestinale et la bonne efficacité contre le pneumocoque, le pathogène respiratoire le plus fréquent et le plus dangereux. La dose doit toutefois être suffisamment élevée, étant donné qu'en Belgique, environ 10% des pneumocoques sont partiellement résistants (voir 11.1.1. rubrique «Résistance»); environ 2% sont complètement résistants aux aminopénicillines.

- Otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: premier choix lorsqu'un antibiotique est indiqué.

- Mal de gorge aigu: deuxième choix, lorsque le céfadroxil ou la céfalexine ne peuvent pas être utilisés.

- Érythème migrant dans la maladie de Lyme: chez les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes ou allaitantes [voir aussi *Folia de mai 2015*].

- Eradication d'*Helicobacter pylori*: l'amoxicilline fait partie des schémas thérapeutiques (voir 3.1.).

- Prophylaxie de l'endocardite: en cas d'interventions dentaires spécifiques chez des patients à haut risque: une seule prise de 2 grammes d'amoxicilline (par voie orale) constitue le premier choix.

- Amoxicilline + acide clavulanique: Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

- Adultes:

- Infections respiratoires (nécessitant des doses élevées d'amoxicilline)

- infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë): premier choix comme traitement empirique chez les adultes avec comorbidité;

- pneumonie d'aspiration;

- exacerbation aiguë de BPCO: premier choix lorsque des antibiotiques sont indiqués (p.ex. forte dégradation de l'état général, fonction pulmonaire dégradée, amélioration insuffisante malgré une bronchodilatation maximale et des glucocorticostéroïdes oraux);

- otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë: si aucune amélioration n'est notée après 2 à 3 jours d'amoxicilline, la moitié de la dose d'amoxicilline doit être remplacée par de l'amoxicilline + acide clavulanique;

- Diverticulite lorsqu'un traitement antibactérien est jugé nécessaire (patients immunodéprimés, comorbidité significative ou diverticulite compliquée confirmée par un CT-scan de l'abdomen).

- Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite aiguë, prostatite): à envisager en cas de contre-indication aux quinolones (voir aussi 11.1.5.).

- Enfants: infections respiratoires:
 - l'association amoxicilline + acide clavulanique n'est jamais un premier choix;

- rhinosinusite aiguë ou otite moyenne aiguë: si aucune amélioration n'est notée après 2 à 3 jours d'amoxicilline, la moitié de la dose d'amoxicilline doit être remplacée par de l'amoxicilline + acide clavulanique.

- Morsures de chats, de chiens ou d'humains:

- traitement en cas de morsures cliniquement infectées;

- prophylaxie: recommandée en cas de morsures au niveau de la main/du poignet, de la jambe/du pied, des organes génitaux ou du visage; morsures profondes et morsures avec contusion; en présence de facteurs de risque (patients immunodéprimés, risque accru d'endocardite ou d'infection liée à une prothèse articulaire); si la plaie est immédiatement suturée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

- Amoxicilline + acide clavulanique: aussi antécédents d'atteinte hépatique lors d'un traitement antérieur par l'amoxicilline + acide clavulanique (RCP).

Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.1.

- Troubles gastriques et diarrhée, surtout à doses élevées par voie orale et plus fréquemment avec l'amoxicilline + acide clavulanique.

- Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi à l'amoxicilline, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.

- Outre cette allergie aux pénicillines, l'amoxicilline expose aussi à un risque d'éruptions cutanées maculo-papuleuses; celles-ci sont beaucoup plus fréquentes en cas de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopurinol.

- Amoxicilline + acide clavulanique: aussi hépatite, surtout cholestatique, probablement due à l'acide clavulanique.

Interactions

- Voir 11.1.

- Risque accru d'éruptions cutanées maculo-papuleuses en cas d'association à l'allopurinol.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Amoxicilline

Posol. (bien répartir les administrations sur la journée)

- pneumonie, bronchite, rhinosinusite aiguë ou otite moyenne aiguë
 - adulte: 1 g 3 x p.j. pendant 5 à 7 jours
 - enfant: 75 à 100 mg/kg/j. en 3 prises pendant 5 à 7 jours
- abcès dentaire: adulte: 500 mg 3 x p.j. pendant 3 à 7 jours
- érythème migrant dans la maladie de Lyme: pendant 14 jours; arthrite de Lyme: 28 jours
 - adulte: 1,5 g p.j. en 3 prises
 - enfant: 50 mg/kg/j. en 3 prises (max. 500 mg/prise)
- éradication d'*H. pylori*: comme composante du schéma de traitement: voir 3.1.

AMOXICILLINE EG (EG) ΩΠ

amoxicilline			
gél.			
16 x 500 mg	R/c ⊖	6,82 €	
30 x 500 mg	R/c ⊖	11,85 €	
compr. pellic. (séc.)			
8 x 1 g	R/c ⊖	7,60 €	
20 x 1 g	R/c ⊖	13,32 €	
24 x 1 g	R/c ⊖	13,49 €	
sirop susp. (pdr)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖	7,12 €	
100 ml 500 mg/5 ml	R/c ⊖	7,66 €	

AMOXICILLINE SANDOZ (Sandoz) ΩΠ

amoxicilline			
gél.			
16 x 500 mg	R/c ⊖	6,82 €	
compr. disp. (séc.)			
16 x 500 mg	R/c ⊖	6,82 €	
30 x 500 mg	R/c ⊖	11,74 €	
8 x 1 g	R/c ⊖	7,60 €	
20 x 1 g	R/c ⊖	12,59 €	
24 x 1 g	R/c ⊖	13,49 €	
sirop susp. (pdr)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖	7,10 €	
100 ml 500 mg/5 ml	R/c ⊖	7,66 €	

CLAMOXYL (GSK) ΩΠ

amoxicilline			
gél.			
16 x 500 mg	R/c ⊖	6,82 €	
compr. disp. (séc.)			
8 x 1 g	R/c ⊖	7,60 €	
24 x 1 g	R/c ⊖	13,49 €	
sirop susp. (pdr)			
100 ml 125 mg/5 ml	R/c ⊖	6,54 €	
100 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖	7,12 €	
amoxicilline (sodium)			
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.]			
10 x 1 g + 5 ml solv.	U.H.	[10 €]	

FLEMOXIN (Astellas) ΩΠ

amoxicilline			
compr. sol. (séc.) Solutab			
30 x 500 mg	R/c ⊖	11,74 €	
24 x 1 g	R/c ⊖	13,49 €	

FLEMOXIN (PI-Pharma) ΩΠ

amoxicilline			
compr. sol. (séc.) Solutab			
24 x 1 g	R/c ⊖	13,49 €	
(importation parallèle)			

Amoxicilline + acide clavulanique

Posol. per os: (bien répartir les administrations sur la journée)

- infections des voies respiratoires (doses élevées d'amoxicilline en raison du risque de résistance partielle des pneumocoques)
 - adulte:
 - pneumonie/bronchite et exacerbation aiguë de BPCO: 2,6 g d'amoxicilline p.j. en 3 prises, en utilisant l'association amoxicilline 875 mg/acide clavulanique 125 mg pendant 5 jours (BPCO) ou 7 jours (pneumonie/bronchite)
 - otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë (en l'absence d'amélioration après 2 à 3 jours d'amoxicilline en monothérapie): 3 g d'amoxicilline p.j. en 3 prises, dont 1,5 g d'amoxicilline sous forme d'une préparation monocomposée et 1,5 g d'amoxicilline en association à l'acide clavulanique (500 mg/125 mg). Alternative: 2,6 g d'amoxicilline p.j. en 3 prises en utilisant l'association amoxicilline 875 mg/acide clavulanique 125 mg
 - enfant: 75 à 100 mg/kg d'amoxicilline p.j. en 3 prises, dont 37,5 à 50 mg/kg/j. d'amoxicilline sous forme d'une préparation monocomposée et 37,5 à 50 mg/kg/j. d'amoxicilline en association à l'acide clavulanique (9 à 12,5 mg/kg/j.)
- morsures
 - adulte: 1,5 g d'amoxicilline + 375 mg d'acide clavulanique p.j. en 3 prises pendant 5 jours (prophylaxie) ou 7 jours (infection)
 - enfant: 30 à 40 mg d'amoxicilline + 7,5 à 10 mg d'acide clavulanique/kg/j. en 3 prises pendant 5 jours (prophylaxie) ou 7 jours (infection)
- diverticulite: 500 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique 3 x p.j. pendant 7 jours
- abcès dentaire, en cas d'échec du traitement à l'amoxicilline: 500 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique 3 x p.j. pendant 3 à 7 jours
- infections urinaires compliquées (pyélonéphrite aiguë, prostatite): 500 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique 3 x p.j. pendant 14 jours (chez les hommes, 28 jours si nécessaire)

AMOCLANEEG (EG) $\text{\textcircled{R}}$

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic.
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,18 €
30 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 13,68 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic. (séc.)
10 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 9,64 €
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 14,01 €
susp. (pdr, sachet)
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 14,01 €

amoxicilline 125 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 31,25 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 6,65 €

amoxicilline 250 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 62,5 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 8,23 €

AMOXICILLIN / CLAVULANIC ACID AB
(Aurobindo) $\text{\textcircled{R}}$

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic.
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,18 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic. (séc.)
10 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 9,51 €
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 13,78 €

AMOXICLAV SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{R}}$

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. enr. (séc.)
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,06 €
30 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 13,50 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. (séc.)
10 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 9,53 €
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 13,84 €

amoxicilline 125 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 31,25 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
60 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 6,10 €
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 6,61 €

amoxicilline 250 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 62,5 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
60 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 7,21 €
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 8,15 €

amoxicilline (sodium) 500 mg
acide clavulanique (potassium) 50 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [7 €]

amoxicilline (sodium) 1 g
acide clavulanique (potassium) 200 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [20 €]

amoxicilline (sodium) 2 g
acide clavulanique (potassium) 200 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [28 €]

AMOXICLAV TEVA (Teva) $\text{\textcircled{R}}$

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr.
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,07 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr.
10 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 9,53 €
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 13,84 €

amoxicilline 250 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 62,5 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 8,15 €

AUGMENTIN (GSK) $\text{\textcircled{R}}$

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic. (séc.)
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,18 €
susp. (pdr, sachet)
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,18 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic. (séc.)
10 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 9,64 €
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 14,01 €

amoxicilline 125 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 31,25 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
80 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 6,66 €

amoxicilline 250 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 62,5 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
80 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 8,02 €

amoxicilline (sodium) 500 mg
acide clavulanique (potassium) 50 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.v. P [flac.]
10 U.H. [7 €]

amoxicilline (sodium) 1 g
acide clavulanique (potassium) 100 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.v. P [flac.]
10 U.H. [14 €]

amoxicilline (sodium) 1 g
acide clavulanique (potassium) 200 mg
sol. inj. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [21 €]

amoxicilline (sodium) 2 g
acide clavulanique (potassium) 200 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [28 €]

CLAVUCID (Astellas) $\text{\textcircled{R}}$

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. disp. Solutab
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 11,40 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. disp. Solutab
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 13,84 €

11.1.1.1.4. Carboxypénicillines

Positionnement

– La témocilline est active contre la plupart des germes Gram négatif, même en présence de β -lactamases entraînant une résistance aux céphalosporines de deuxième, troisième et quatrième génération. Les entérobactéries productrices de carbapénémase sont souvent résistantes à la témocilline. Elle n'est pas active sur le *Pseudomonas aerugi-*

nosa ni sur les micro-organismes Gram positif.

– La témocilline n'est indiquée que dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex.infections urinaires sévères), et par un germe avec une sensibilité prouvée.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Interactions

– Voir 11.1.

Témocilline

NEGABAN (Eumedica) 

témocilline (disodium)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
1 x 1 g	U.H.	[17 €]	
1 x 2 g	U.H.	[31 €]	

11.1.1.1.5. Acylurédopénicillines

Positionnement

– L'ajout de tazobactam (comme inhibiteur des β -lactamases) à la pipéracilline étend l'activité de l'antibiotique à un grand nombre de micro-organismes producteurs de β -lactamases. Le spectre antibactérien couvre de nombreux micro-organismes à Gram négatif (y compris les souches de *Pseudomonas*, les entérobactéries, *Klebsiella* et *Serratia*) et la plupart des anaérobies (notamment *Bacteroides fragilis*), ainsi que les streptocoques et *Enterococcus faecalis*. En milieu hospitalier, les bacilles Gram négatif (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) sont cependant de plus en plus résistants en raison de la présence et de la propagation de nouvelles β -lactamases (les β -lactamases dites à «spectre étendu» (ESBL) et les carbapénémases) et d'autres mécanismes de résistance.

– L'association pipéracilline + tazobactam n'est indiquée que dans les infections dont le germe est supposé résistant et exigeant une hospitalisation (p.ex.pneumonie sévère, infections intra-abdominales, infections de plaies) et dans les infections hospitalières.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Interactions

– Voir 11.1.

Pipéracilline + tazobactam

Posol.
- adulte: 16 g (pipéracilline) p.j. en 4 prises
- enfant < 12 ans: 320 mg (pipéracilline)/kg/j. en 4 prises (max. 16 g/j.)

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM EG (EG) $\mathcal{G}\mathcal{D}$

pipéracilline (sodium) 2 g			
tazobactam (sodium) 250 mg			
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
1	U.H.		[4 €]
pipéracilline (sodium) 4 g			
tazobactam (sodium) 500 mg			
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
10	U.H.		[92 €]

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) $\mathcal{G}\mathcal{D}$

pipéracilline (sodium) 2 g			
tazobactam (sodium) 250 mg			
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
10	R/a!b! \ominus		61,49 €
pipéracilline (sodium) 4 g			
tazobactam (sodium) 500 mg			
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
10	R/a!b! \ominus		104,65 €

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM MYLAN (Mylan) $\mathcal{G}\mathcal{D}$

pipéracilline (sodium) 4 g			
tazobactam (sodium) 500 mg			
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
1	U.H.		[10 €]

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM SANDOZ (Sandoz) $\mathcal{G}\mathcal{D}$

pipéracilline (sodium) 4 g			
tazobactam (sodium) 500 mg			
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
10	U.H.		[92 €]

11.1.1.2. Céphalosporines

Les céphalosporines possèdent, comme les pénicillines, un cycle β -lactame et leur mécanisme d'action est comparable, mais leur cycle β -lactame est moins sensible à la dégradation par les β -lactamases.

Positionnement

– Les céphalosporines, y compris par voie orale, constituent rarement un premier choix dans la pratique ambulatoire.

– Les céphalosporines peuvent toutefois avoir une place en cas de résistance documentée à la pénicilline ou aux aminopénicillines, ou en cas d'allergie à la pénicilline non IgE-médiée. Les céphalosporines de première et cinquième génération ne sont pas des alternatives aux pénicillines chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE-médiée; le céfuroxime (deuxième génération) et les céphalosporines de troisième et quatrième

génération peuvent être utilisés avec prudence chez ces patients.

– Des céphalosporines peuvent également être envisagées chez les patients ayant des antécédents d'éruptions cutanées maculo-papuleuses dues aux aminopénicillines.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Réactions allergiques (y compris choc anaphylactique); 2,5 à 10% des patients avec une allergie à la pénicilline médiée par des IgE sont également allergiques aux céphalosporines de première, de deuxième (à l'exception du céfuroxime) et de cinquième génération (voir 11.1.1.1.).

– Infections à *Clostridium difficile*.

– Troubles hématologiques (entre autres anémie hémolytique, décrite surtout avec la céftriaxone).

– Troubles neurologiques, surtout en cas de réduction insuffisante de la dose des céphalosporines de troisième et quatrième génération en présence d'insuffisance rénale.

– Troubles hépatiques et néphrotoxicité: rare.

Interactions

– Voir 11.1.

– Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.

11.1.1.2.1. Première génération

Positionnement

– Voir 11.1.1.2.

– Les céphalosporines de première génération sont actives sur les streptocoques, mais moins que la pénicilline G.

– En cas d'allergie à la pénicilline non IgE-médiée, les céphalosporines de première génération sont moins appropriées pour traiter des infections à pneumocoques que les céphalosporines de deuxième génération.

– Les céphalosporines de première génération sont actives sur les staphylocoques producteurs de β -lactamases mais pas sur ceux qui sont résistants à la méticilline. Les entérocoques sont par nature résistants à toutes les céphalosporines.

– Le céfadroxil et la céfalexine sont quasiment entièrement résorbés après administration orale.

– Ces céphalosporines passent difficilement la barrière hémato-encéphalique et ne peuvent donc pas être utilisées dans les méningites.

– Ces céphalosporines ont une activité limitée vis-à-vis des bacilles Gram négatif, tels que *Escherichia coli* et *Klebsiella*.

– Elles ne sont presque pas actives sur *Haemophilus influenzae*.

– Les céphalosporines de première génération à usage intraveineux sont surtout utilisées dans la prophylaxie périopératoire.

Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

• Infections respiratoires: mal de gorge aigu lorsque des antibiotiques sont indiqués: céfadroxil (enfants et adultes) ou céfalexine (adultes).

• Infections peau et tissus mous

- Impétigo, lorsque le traitement local s'avère insuffisant [voir aussi *Folia de novembre 2018*]: le céfadroxil (chez l'enfant et l'adulte) et la céfalexine (chez l'adulte) constituent une alternative à la flucloxacilline.

- Mastite du postpartum: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée lorsque des antibiotiques sont indiqués (voir 11.1.1.1.2.).

• Prophylaxie de l'endocardite: en cas d'interventions dentaires spécifiques chez des patients à haut risque présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: céfalexine ou céfadroxil.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Interactions

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

– Céfazoline: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Céfadroxil

La spécialité Duracef® sirop est en «indisponibilité de longue durée» depuis janvier 2020. Chez l'enfant, en cas de nécessité de traitement antibactérien lors d'un mal de gorge aigu, l'amoxicilline peut être proposée. En cas d'impétigo, la flucloxacilline est le premier choix.

Posol.

- mal de gorge aigu
 - adulte: 2 g p.j. en 2 prises pendant 7 jours
 - enfant: 30 mg/kg/j. en 2 prises pendant 7 jours
- impétigo
 - adulte: 2 g p.j. en 2 prises pendant 7 jours
 - enfant: 30 mg/kg/j. en 2 ou 3 prises pendant 7 jours

CEFADROXIL MYLAN (Mylan) G_1D			
céfadroxil			
gél.			
16 x 500 mg	R/c \ominus		7,66 €

CEFADROXIL SANDOZ (Sandoz) G_1D			
céfadroxil			
gél.			
16 x 500 mg	R/c \ominus		7,66 €

Céfalexine**Posol. :** adulte:

- mal de gorge aigu: 2 g p.j. en 2 prises pendant 7 jours
- impétigo: 1 à 4 g p.j. en 2 à 4 prises pendant 7 jours
- mastite du postpartum: 2 g p.j. en 4 prises pendant 10 à 14 jours

KEFORAL (Eurocept) G_1D			
céfalexine			
compr. (séc.)			
20 x 500 mg	R/c \circ		14,45 €

Céfazoline

CEFAZOLINE MYLAN (Mylan) G_1D			
céfazoline (sodium)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
10 x 1 g	U.H.		[16 €]
10 x 2 g	U.H.		[32 €]

CEFAZOLINE SANDOZ (Sandoz) G_1D			
céfazoline (sodium)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
5 x 1 g	R/b \ominus		13,56 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
10 x 2 g	U.H.		[34 €]

KEFZOL (Eurocept) G_1D			
céfazoline (sodium)			
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. + Lidocaine			
		[flac. + amp.]	
1 x 1 g + 4 ml solv.	R/b \ominus		6,70 €
(le solvant contient de la lidocaïne)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v./i.périt. [flac.]			
10 x 1 g	R/b \ominus		24,36 €

11.1.1.2.2. Deuxième génération**Positionnement**

- Voir 11.1.1.2.
- Les céphalosporines de deuxième génération sont en général moins actives que les céphalosporines de première génération sur les streptocoques et les staphylocoques.
- Cependant, en pratique ambulatoire, les céphalosporines de deuxième géné-

ration sont plus appropriées que celles de première génération pour traiter des infections à pneumocoques en cas d'allergie à la pénicilline non IgE-médiée.

- Elles ont un spectre d'activité plus large sur les bacilles Gram négatif (notamment *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*) grâce à leur meilleure résistance aux β -lactamases.
- Le céfuroxime est actif sur *Haemophilus influenzae* mais n'est pas indiqué dans les infections graves à *Haemophilus influenzae* telles que les épiglottites et les méningites.

- Le céfuroxime (axétil) n'est absorbé qu'à 40% après administration orale.
- Il existe une résistance acquise croissante des bacilles à Gram négatif (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*) due à la présence et à la propagation de β -lactamases dites «à spectre étendu» (ESBL). *Pseudomonas* est résistant par nature.

- Les céphalosporines de deuxième génération sont surtout indiquées (par voie intraveineuse) dans les infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infections intra-abdominales, infections de plaies) et dans les infections hospitalières. Les céphalosporines de deuxième génération passent difficilement la barrière hémato-encéphalique et ne sont donc pas indiquées dans les méningites.

Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOE 2021)

- Infections respiratoires
 - Enfants présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: otite moyenne aiguë et rhinosinusite aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.
 - Adultes présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: otite moyenne aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.
- Cystite chez l'enfant lorsque la nitrofurantoïne ne peut pas être utilisée.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables et interactions

- Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Céfuroxime*Posol. per os:*

- infections des voies respiratoires
 - adulte: 1,5 g p.j. en 3 prises pendant 5 jours (otite moyenne aiguë)
 - enfant: 30 à 50 mg/kg/j. en 3 prises pendant 5 jours (otite moyenne aiguë) ou 7 jours (rhinosinusite aiguë), max. 3 x 500 mg p.j.
- cystite: enfant: 30 mg/kg/j. en 3 prises pendant 5 jours (max. 3 x 500 mg p.j.)

CEFUROXIME EG (EG) Ω †

céfuroxime (axétil) compr. pellic.	R/c Θ	10,57 €
10 x 500 mg	R/c Θ	15,77 €
20 x 500 mg	R/c Θ	18,27 €

CEFUROXIM FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) Ω †

céfuroxime (sodium) sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]	R/b! Θ	25,84 €
10 x 750 mg	R/b! Θ	45,07 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
10 x 1,5 g	R/b! Θ	45,07 €

CEFUROXIM SANDOZ (Sandoz) Ω †

céfuroxime (axétil) compr. pellic. (séc.)	R/c Θ	7,64 €
10 x 250 mg	R/c Θ	10,57 €
20 x 500 mg	R/c Θ	15,75 €
24 x 500 mg	R/c Θ	17,76 €

ZINACEF (GSK) Ω †

céfuroxime (sodium) sol. inj. (pdr) i.m./i.v. [flac.]	R/b! Θ	6,44 €
1 x 750 mg	R/b! Θ	7,90 €
1 x 1,5 g		

ZINNAT (GSK) Ω †

céfuroxime (axétil) compr. pellic.	R/c Θ	7,64 €
10 x 250 mg	R/c Θ	10,57 €
20 x 500 mg	R/c Θ	15,77 €
sirop susp. (gran.)		
100 ml 250 mg/5 ml	R/c Θ	10,82 €

11.1.1.2.3. Troisième génération**Positionnement**

– Voir 11.1.1.2.

– Les céphalosporines de troisième génération sont beaucoup moins sensibles aux β -lactamases que les céphalosporines de première et deuxième génération.

– En ce qui concerne les bactéries Gram négatif, les céphalosporines de cette génération ont un spectre qui s'étend à la plupart des *Enterobactéries*. Seule la ceftazidime est active contre le *Pseudomonas aeruginosa*. Les bacilles Gram négatif (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*) sont de plus en plus résistants aux céphalosporines, en partie à cause de la présence et la propagation de β -lactamases dites à «spectre étendu» (ESBL).

– Les céphalosporines de troisième génération sont généralement moins actives que les céphalosporines de première génération sur les staphylocoques, mais la céfotaxime et la ceftriaxone sont actives sur la plupart des souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline.

– Les céphalosporines de troisième génération sont à réserver aux infections graves nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, méningite bactérienne, infection de plaie) et aux infections hospitalières.

– La céfotaxime, la ceftazidime et la ceftriaxone atteignent des taux suffisants dans le liquide céphalorachidien pour le traitement de la méningite bactérienne; elles constituent, à doses élevées, les antibiotiques de premier choix pour cette indication.

– La ceftriaxone a une demi-vie plus longue que la céfotaxime et la ceftazidime.

– La ceftazidime existe aussi en association fixe avec l'avibactam, un inhibiteur de β -lactamases. Vu l'émergence rapide de résistance contre cette association, son utilisation doit être strictement limitée au traitement ciblé de bacilles à Gram négatif hautement résistants.

– Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: ceftriaxone. Pour les recommandations des Communautés: Fédération Wallonie-Bruxelles (via www.wiv-isp.be/matra); Communauté flamande (via www.zorg-en-gezondheid.be).

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**• Infections urogénitales**

- Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le *Chlamydia*: ceftriaxone (dose unique de 500 mg i.m.), en combinaison avec l'azithromycine (dose unique de 2 g per os) ou la doxycycline (200 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours).

- Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone (dose unique de 500 mg i.m.) + doxycycline (200 mg p.j. en 2 prises pendant 14 jours) + métronidazole (1,5 g p.j. en 3 prises pendant 14 jours).

- Traitement étiologique de l'urétrite à gonocoques, de la PID à *Chlamydia*, de la PID à gonocoques (ou en cas de forte suspicion): ceftriaxone i.m., toujours en combinaison avec d'autres antibiotiques.

- L'orché-épididymite avec suspicion d'IST: ceftriaxone i.m. + doxy-

cycline *per os*; en cas de suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries: ceftriaxone i.m. + lévofloxacine + (en cas de chlamydia avérée) doxycycline.

Contre-indications

– Ceftriaxone: prématurés; nouveau-nés avec une hyperbilirubinémie; nouveau-nés âgés de moins de 28 jours recevant des solutions de perfusion contenant du calcium (*voir rubrique «Interactions»*).

Effets indésirables

– *Voir 11.1.1.2.*
 – Ceftazidime: neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.
 – Ceftriaxone: précipitation du sel calcique en cas d'administration concomitante de calcium (*voir rubrique «Interactions»*).

Interactions

– *Voir 11.1. et 11.1.1.2.*
 – Ne pas administrer la ceftriaxone simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium (notamment la nutrition parentérale), même en utilisant différentes tubulures de perfusion, en raison du risque de précipitation. La ceftriaxone et les solutions contenant du calcium peuvent toutefois être administrées de manière consécutive (mais pas chez un nouveau-né de moins de 28 jours), à condition que les tubulures soient soigneusement rincées avec une solution saline physiologique entre chaque administration de solution.

Précautions particulières

– L'administration intraveineuse se fait en injection lente ou en perfusion.

Céfotaxime

CLAFORAN (Sanofi Belgium)

céfotaxime (sodium)
 sol. inj. (pdr + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.]
 1 x 1 g + 4 ml solv. R/b! ⊖ 8,70 €

Ceftazidime

CEFTAZIDIM FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi) ⚡⚡

ceftazidime
 sol. inj. (pdr) i.m./i.v. [flac.] U.H. [62 €]
 10 x 1 g
 sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.] U.H. [122 €]
 10 x 2 g

CEFTAZIDIM MYLAN (Mylan) ⚡⚡

ceftazidime
 sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.] U.H. [31 €]
 5 x 1 g
 5 x 2 g U.H. [61 €]

GLAZIDIM (GSK) ⚡⚡

ceftazidime
 sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.] R/!⚡!⚡! ⊖ 9,43 €
 1 x 1 g
 sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.] R/!⚡!⚡! ⊖ 14,13 €
 1 x 2 g

KEFADIM (Eurocept) ⚡⚡

ceftazidime
 sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.] U.H. [66 €]
 10 x 1 g

Ceftriaxone

Posol. uréthrite (notamment traitement empirique IST), PID, orchio-épididymite: administration unique de 500 mg par voie i.m. (en combinaison avec d'autres antibiotiques)

CEFTRIAOXONE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ceftriaxone (disodium)
 sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.] R/b! ⊖ 57,24 €
 10 x 1 g
 sol. perf. (pdr) i.v. [flac.] R/b! ⊖ 105,34 €
 10 x 2 g

CEFTRIAOXONE MYLAN (Mylan)

ceftriaxone (disodium)
 sol. inj. (pdr) i.v. [flac.] U.H. [44 €]
 10 x 1 g
 sol. perf. (pdr) i.v. [flac.] U.H. [44 €]
 5 x 2 g

ROCEPHINE (Roche)

ceftriaxone (disodium)
 sol. inj. (pdr + solv.) i.m. Lidocaïne [flac. + amp.]
 1 x 1 g + 3,5 ml solv. R/b! ⊖ 10,88 €
 (le solvant contient de la lidocaïne)
 sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]
 1 x 1 g + 10 ml solv. R/b! ⊖ 10,88 €
 sol. perf. (pdr) i.v. [flac.] R/b! ⊖ 16,98 €
 1 x 2 g

Ceftazidime + avibactam

ZAVICEFTA (Pfizer) ▼ ⚡⚡

ceftazidime 2 g
 avibactam (sodium) 0,5 g
 sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.] U.H. [1.060 €]
 10

11.1.1.2.4. Quatrième génération

Positionnement

– *Voir 11.1.1.2.*
 – Le spectre du céfépime est comparable à celui du ceftazidime (*voir 11.1.1.2.3.*); par rapport aux céphalosporines de troisième génération, le céfépime est moins sensible à un certain nombre de β-lactamases, et il possède une meilleure activité vis-à-vis des staphylocoques méticillino-sensibles.
 – Le céfépime n'est utilisé que dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infec-

tion intra-abdominale, infection de plaie) et dans les infections nosocomiales.

Effets indésirables

– Voir 11.1.1.2.
– Neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.

Interactions

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Céfépime

CEFEPIM FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) 

céfépime (dichlorhydrate)
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 x 1 g U.H. [61 €]
10 x 2 g U.H. [121 €]

11.1.1.2.5. Cinquième génération

Positionnement

– Voir 11.1.1.2.
– Le spectre de la ceftaroline est similaire à celui du céfotaxime (voir 11.1.1.2.3.), mais la ceftaroline est toutefois active sur les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) et les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline. La ceftaroline est inactive sur la plupart des entérocoques, le *Pseudomonas aeruginosa*, les bactéries dites «atypiques» (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*) et le *Legionella pneumophila*.
– La ceftaroline est seulement utilisée chez les patients atteints d'une infection sévère des poumons, de la peau ou des tissus mous nécessitant une hospitalisation.


Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables et interactions

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Ceftaroline

ZINFORO (Pfizer) 
ceftaroline, fosamil
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
10 x 600 mg U.H. [658 €]

11.1.1.3. Carbapénèmes

Il s'agit du méropénem.

Positionnement

– Les carbapénèmes ont un spectre très large et exercent une activité vis-à-vis de la plupart des germes Gram positif (à l'exception des staphylo-

coques méticillino-résistants et *Enterococcus faecium*; l'activité sur *Enterococcus faecalis* est variable) et Gram négatif, y compris les anaérobies. Les carbapénèmes sont également actifs sur des germes Gram négatif qui, en raison de la présence de β -lactamases dites «à spectre étendu» (ESBL), sont résistants aux pénicillines et aux céphalosporines. La grande majorité de ces germes Gram négatif qui apparaissent en Belgique sont encore sensibles aux carbapénèmes mais des résistances sont de plus en plus décrites à cause de la production par ces bactéries de carbapénémases.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.


Effets indésirables


– Voir 11.1.
– Effets au niveau du système nerveux central (hallucinations, confusion, convulsions et myoclonies): rarement.

Interactions

– Voir 11.1.
– Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate [voir *Folia de décembre 2007*].

Méropénem

MERONEM (Pfizer) 
méropénem
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 x 1 g U.H. [78 €]

MEROPENEM FRESENIUS KABI
(Fresenius Kabi) 
méropénem
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 x 500 mg U.H. [64 €]
10 x 1 g U.H. [115 €]

11.1.1.4. Monobactames

Positionnement

– L'aztréonam, un antibiotique β -lactame monocyclique, n'est actif que sur les micro-organismes aérobies Gram négatif.

– Il est aussi utilisé en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa*.

– Le risque d'allergie croisée avec d'autres antibiotiques β -lactames est faible, ce qui en fait une alternative aux pénicillines (à large spectre) en cas d'allergie IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
– Troubles hépatiques.

Interactions

– Voir 11.1.

AZACTAM (Bristol-Myers Squibb) 3,6

aztréonam			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]	R/à.b!	○	14,90 €
1 x 1 g			
1 x 2 g	U.H.		[17 €]

CAYSTON (Gilead Sciences)

aztréonam (lysine)			
sol. inhal. nébul. (pdr + solv.) inhal. [flac. + amp.]			
84 x 75 mg + 1 ml solv. U.H.			[2.777 €]

11.1.2. MACROLIDES

Il s'agit de l'érythromycine, des néomacrolides azithromycine, clarithromycine et roxithromycine, et de la spiramycine.

Positionnement

– Le spectre antibactérien des macrolides couvre de nombreux coques Gram positif aérobies et anaérobies, les neisseria, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* et *Helicobacter pylori*. Contrairement aux antibiotiques β-lactames, les macrolides sont efficaces vis-à-vis des bactéries dites «atypiques» (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) et *Legionella pneumophila*.

– De nombreuses souches de pneumocoques et un certain nombre de souches de streptocoques A β-hémolytiques et de staphylocoques sont résistantes.

– *Haemophilus influenzae* n'est pas ou peu sensible.

– Il existe une résistance croisée importante entre les différents macrolides.

– Le spectre antibactérien des néomacrolides est similaire à celui de l'érythromycine. Ils sont toutefois mieux absorbés après administration orale, et leur demi-vie plus longue permet une administration moins fréquente. Pour cette raison et vu le risque moindre d'effets indésirables gastro-intestinaux, l'érythromycine est souvent remplacée par un néomacrolide dans le traitement par voie orale.

– Les (néo)macrolides ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et sont parfois administrés à long terme chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO; leur place exacte n'est pas claire [voir 4.1.].

11.1.2.1. Érythromycine

Positionnement

– Voir 11.1.2.. Pour le traitement oral, l'érythromycine est remplacée par un néomacrolide.

– L'érythromycine est également utilisée comme gastroprocinétique, notamment

chez les patients gravement malades alimentés par sonde (indication qui ne figure pas dans le RCP), sans plus-value avérée par rapport au métoclopramide.

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), en particulier en cas d'administration intraveineuse.

– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Troubles gastro-intestinaux: fréquemment.

– Réactions allergiques: rare.

– Perturbations réversibles des tests hépatiques; plus rarement, hépatite cholestatique.

– A fortes doses: perte auditive temporaire et acouphènes.

– Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

– **Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, surtout en cas d'injection intraveineuse trop rapide d'érythromycine;** pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir Intro.6.2.2.

Interactions

– Voir 11.1.

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association de l'érythromycine à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), ou lors de l'inhibition du métabolisme de l'érythromycine par des inhibiteurs du CYP3A4.

– L'érythromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Le Tableau le. dans Intro.6.3.), avec entre autres risque accru de vasoconstriction et de gangrène par l'ergotamine et d'autres dérivés de l'ergot en cas d'association à l'érythromycine.

Posol. per os:

- adulte: 1 à 2 g p.j. en 2 à 4 prises au moins ½ heure avant le repas
- enfant: 30 à 50 mg/kg/j. en 2 à 4 prises au moins ½ heure avant le repas

ÉRYTHROCINE (Amdipharm)

érythromycine (éthylsuccinate)			
sirop susp. (gran.)			
80 ml 250 mg/5 ml	R/c	○	9,64 €
érythromycine (lactobionate)			
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 1 g	R/b	○	13,22 €

11.1.2.2. Néomacrolides

Positionnement

– Voir 11.1.2.

– Diarrhée du voyageur en Asie et Afrique: auto-traitement lorsque des antibiotiques sont indiqués: dose unique de 1 g d'azithromycine [voir *Folia de mai* 2019].

– Infections par mycobactéries (atypiques) non tuberculeuses: la clarithromycine à forte dose et l'azithromycine ont une place, toujours en association à d'autres médicaments.

– Abscès dentaire: la prise en charge est d'abord chirurgicale. Un traitement d'appoint par antibiotiques ne doit être envisagé qu'en présence de signes d'expansion locale ou de signes systémiques d'infection (p.ex. cellulite faciale, fièvre, malaise). En cas d'allergie à la pénicilline, l'azithromycine ou la clarithromycine est le premier choix.

– Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: azithromycine. Pour les recommandations des Communautés: Fédération Wallonie-Bruxelles (via www.zorgen-gezondheid.be); Communauté flamande (via www.wiv-isp.be/matra).

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

- Infections respiratoires
 - Les macrolides ne sont pas des médicaments de premier choix dans le traitement empirique des infections respiratoires telles que la pneumonie et l'otite moyenne, étant donné que *S. pneumoniae*, le principal agent pathogène, est devenu en grande partie résistant et que les macrolides sont par ailleurs peu actifs ou non actifs contre *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.
 - Azithromycine:
 - (Suspicion de) pneumonie atypique si l'état clinique permet des soins à domicile: ajouter l'azithromycine au traitement existant.
 - Patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, souffrant d'un mal de gorge aigu (enfants et adultes), d'une otite moyenne aiguë (enfants et adultes) ou d'une rhinosinusite aiguë (enfants) et chez lesquels une antibiothérapie est indiquée.
 - *Pertussis* (coqueluche) (pour limiter la propagation de l'infection): l'azithromycine est le premier choix.
- Infections gastro-intestinales
 - Gastro-entérite aiguë: azithromycine: seulement en cas de dysenterie (diarrhée avec fièvre, sang dans les selles et/ou altération importante de l'état général) et chez les patients immunodéprimés. Avant de débiter le traite-

ment, prélever un échantillon des selles pour le diagnostic étiologique. Concernant la diarrhée du voyageur: voir plus haut.

- Éradication d'*Helicobacter pylori*: la clarithromycine fait partie de plusieurs schémas thérapeutiques (voir 3.1.).

• Infections urogénitales

- Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le *Chlamydia*: azithromycine (dose unique de 2 g per os) + ceftriaxone (dose unique de 500 mg i.m.).

- Traitement étiologique de l'urétrite à gonocoques, à *Chlamydia* ou à *M. genitalium*, de la PID à *Chlamydia* et de la PID à gonocoques (ou en cas de forte suspicion): azithromycine, souvent en combinaison avec d'autres antibiotiques.

• Infections de la peau et des tissus mous

- Érythème migrant dans la maladie de Lyme: azithromycine, mais seulement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la doxycycline ou à l'amoxicilline [voir aussi *Folia de mai* 2015].

- Acné: voir 15.5. L'azithromycine a une place lorsqu'un traitement oral est indiqué.

- Impétigo, cellulite et érysipèle: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie systémique est indiquée (voir 11.1.1.1.2.): azithromycine (alternative: clindamycine).

- Mastite du postpartum: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.1.2.): clarithromycine.

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Troubles gastro-intestinaux, mais moins qu'avec l'érythromycine.

– Réactions allergiques: rarement.

– Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.

– A fortes doses: perte auditive temporaire et acouphènes.

– Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

– **Allongement de l'intervalle QT** et torsades de pointes; pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir *Intro.6.2.2.*

Interactions

– Voir 11.1.

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

– L'azithromycine est un substrat et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– La clarithromycine est un substrat et un inhibiteur de CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.* et *Tableau Id. dans Intro.6.3.*, avec entre autres risque accru de vasoconstriction et de gangrène par l'ergotamine et d'autres dérivés de l'ergot en cas d'association à la clarithromycine.

– La roxithromycine est un inhibiteur de CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Azithromycine

Posol.

- adulte:

- mal de gorge aigu, otite moyenne aiguë, pneumonie atypique et pertussis (pour limiter la propagation de l'infection): 500 mg p.j. en 1 prise pendant 3 jours
- gastro-entérite aiguë: 500 mg p.j. en 1 prise pendant 3 jours
- traitement empirique IST: dose unique de 2 g, en combinaison avec la ceftriaxone; présence avérée de *Chlamydia trachomatis*: prise unique de 1 g
- acné: 1 x 500 mg par semaine pendant 6 semaines jusqu'à max. 3 mois
- cellulite et érysipèle, et impétigo: 500 mg p.j. en 1 prise pendant 3 jours
- érythème migrant dans la maladie de Lyme: 1 g en 1 prise le 1er jour, ensuite 500 mg p.j. en 1 prise pendant 4 jours
- abcès dentaire (en cas d'allergie à la pénicilline): 500 mg p.j. en 1 prise pendant 3 jours

- enfant:

- mal de gorge aigu, rhinosinusite aiguë, otite moyenne aiguë, pneumonie atypique: 10 mg/kg/j. en 1 prise pendant 3 jours
- pertussis (pour limiter la propagation de l'infection): 10 mg/kg en 1 prise le 1er jour, ensuite 5 mg/kg p.j. en 1 prise pendant 4 jours
- gastro-entérite aiguë: 10 mg/kg/j. en 1 prise pendant 3 jours
- cellulite et érysipèle: 10 mg/kg/j. en 1 prise pendant 3 jours
- impétigo: 10 mg/kg le 1er jour, ensuite 5 mg/kg p.j. pendant 4 jours
- érythème migrant dans la maladie de Lyme: 20 mg/kg en 1 prise le 1er jour, ensuite 10 mg/kg p.j. en 1 prise pendant 4 jours

AZITHROMYCIN AB (Aurobindo)

azithromycine compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,32 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	13,83 €

AZITHROMYCINE EG (EG)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,32 €
12 x 250 mg	R/c	⊖	13,97 €
24 x 250 mg	R/c!	⊖	21,22 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,32 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	14,02 €
24 x 500 mg	R/c!	⊖	35,84 €
sirop susp. (pdr)			
15 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	6,96 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	8,00 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	10,26 €

AZITHROMYCINE SANDOZ (Sandoz)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,32 €
12 x 250 mg	R/c	⊖	13,96 €
24 x 250 mg	R/c!	⊖	19,61 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,32 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	13,83 €
12 x 500 mg	R/c!	⊖	19,61 €
24 x 500 mg	R/c!	⊖	33,09 €
sirop susp. (pdr)			
15 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	6,96 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	8,00 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	10,26 €

AZITHROMYCINE TEVA (Teva)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,32 €
12 x 250 mg	R/c	⊖	13,96 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,32 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	13,83 €

ZITROMAX (Pfizer)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,32 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,32 €
sirop susp. (pdr)			
15 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	6,96 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	8,00 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	10,26 €

Clarithromycine

Posol. per os:

- adulte:

- 500 mg à 1 g p.j. en 2 prises (en 1 prise pour lib. prolongée/modifiée) infections à *Helicobacter pylori*: 1 g p.j. en 2 prises pendant 7 à 10 jours (voir 3.1.)
- mastite du postpartum: 1 g p.j. en 2 prises pendant 7 jours
- abcès dentaire (en cas d'allergie à la pénicilline): 1 g p.j. en 2 prises pendant 7 jours

- enfant: 15 mg/kg/j. en 2 prises

BICLAR (Mylan EPD) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,75 €
compr. pellic. Forte 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,68 €
compr. lib. modif. Uno 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	12,48 €
20 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	19,13 €
sirop susp. (gran.) 60 ml 125 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,17 €
120 ml 125 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,29 €
sirop susp. (gran.) Kids 80 ml 250 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	12,17 €
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.] 1 x 500 mg	R/b $\text{\textcircled{O}}$	15,00 €

CLARITHROMYCINE EG (EG) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,75 €
compr. pellic. (séc.) 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,55 €
21 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	22,29 €
clarithromycine (citrate) compr. lib. prol. Uno 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	12,48 €
20 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	17,91 €

CLARITHROMYCINE MYLAN (Mylan) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine compr. pellic. 14 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	17,66 €
20 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	16,75 €

CLARITHROMYCINE SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,75 €
14 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,79 €
10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,52 €
14 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	16,43 €
21 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	22,00 €

CLARITHROMYCINE TEVA (Teva) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,43 €
20 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	15,73 €

CLARITHROMYCIN KRKA (KRKA) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,75 €
14 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,28 €
14 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	16,43 €
21 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	22,00 €

CLARITHROMYCIN SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine sirop susp. 60 ml 125 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,17 €
120 ml 125 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,29 €
80 ml 250 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	12,17 €
100 ml 250 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	14,05 €

HELICLAR (Mylan EPD) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine compr. enr. 21 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	22,00 €
---	------------------------------	---------

MACLAR (Mylan EPD) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine compr. enr. 60 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	50,14 €
---	------------------------------	---------

MONOCLARIUM (SMB) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine gél. lib. prol. 10 x 200 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,08 €
---	------------------------------	---------

Roxithromycine

Posol.
- adulte: 300 mg p.j. en 2 prises

ROXITHROMYCINE EG (EG)

roxithromycine compr. pellic. 10 x 150 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,10 €
---	------------------------------	--------

11.1.2.3. Spiramycine**Positionnement**

- Voir 11.1.2.

- La spiramycine est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose pendant la grossesse pour diminuer le risque de transmission au fœtus; cet usage est controversé.

- Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index. Pour les recommandations des Communautés: Fédération Wallonie-Bruxelles (via www.wiv-isp.be/matra); Communauté flamande (via www.zorg-en-gezondheid.be).

Effets indésirables

- Voir 11.1.

- Troubles gastro-intestinaux.

- Réactions allergiques: rarement.

- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.

- Ototoxicité à forte doses.

- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

Interactions

- Voir 11.1.

ROVAMYCINE (Sanofi Belgium)

spiramycine compr. pellic. 16 x 1.500.000 UI	R/c $\text{\textcircled{O}}$	9,66 €
--	------------------------------	--------

11.1.3. TÉTRACYCLINES

Il s'agit des dérivés de la tétracycline: la doxycycline, la lymécycline, la minocycline et la tigécycline.

Positionnement

- Les tétracyclines sont actives sur des micro-organismes Gram positif et Gram négatif mais de nombreux micro-organismes sont devenus résistants. Le spectre couvre aussi les tréponèmes, les rickettsies, les borrelies et divers anaérobies. Comme les macrolides, les tétracyclines sont aussi efficaces vis-à-vis des bactéries atypiques (*Mycoplas-*

ma pneumoniae, *Chlamydia spp*) et *Legionella pneumophila*.

– De nombreux streptocoques étant résistants, les tétracyclines ne sont pas indiquées dans des pharyngites ou autres infections à streptocoques β -hémolytiques du groupe A, ni dans des pneumonies à pneumocoques.

– Les pseudomonas, la plupart des proteus, les serratia et le *Mycobacterium tuberculosis* sont résistants.

– La tigécycline a une structure chimique apparentée à celle des tétracyclines, mais elle a un spectre plus large incluant les germes Gram positif (y compris les staphylocoques méticillino-sensibles et méticillino-résistants) et Gram négatif (entérobactéries), y compris les anaérobies. Elle n'exerce pas d'activité vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia* et *Morganella*. La tigécycline est utilisée dans le traitement des infections bactériennes compliquées de la peau et des tissus mous, et des infections intra-abdominales à l'hôpital dans lesquelles diverses souches bactériennes ou des germes multirésistants sont impliqués. Étant donné l'existence d'indices d'une mortalité accrue par rapport aux autres antibiotiques, la tigécycline n'est à envisager qu'en l'absence d'alternative.

– **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**

- Infections respiratoires: les tétracyclines, y compris la doxycycline, ne sont plus sélectionnées pour le traitement des infections respiratoires en pratique ambulatoire, le risque de résistance étant trop élevé.
- Infections urogénitales

- Traitement empirique de l'urétrite pouvant impliquer aussi bien des gonocoques que le *Chlamydia*: ceftriaxone (dose unique de 500 mg i.m.) + doxycycline (200 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours) (alternative: dose unique de 500 mg de ceftriaxone i.m + dose unique de 2 g d'azithromycine *per os*).

- Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone (dose unique de 500 mg i.m.) + doxycycline (200 mg p.j. en 2 prises pendant 14 jours) + métronidazole (1,5 g p.j. en 3 prises pendant 14 jours).

- Traitement étiologique de l'urétrite ou de la PID à *Chlamydia*: doxycycline (en cas de PID, en combinaison avec d'autres antibiotiques).

- Orchi-épididymite avec suspicion d'IST: ceftriaxone i.m. + doxycy-

cline *per os*; en cas de suspicion à la fois d'IST et d'entérobactéries: ceftriaxone i.m. + lévofloxacine + (en cas de *chlamydia* avérée) doxycycline.

- Syphilis primaire, secondaire et latente chez des patients allergiques à la pénicilline: doxycycline *per os*.

- Infections de la peau et des tissus mous

- Forme sévère d'acné papulopustuleuse: voir 15.5. La doxycycline a une place en cas de réponse insuffisante à un traitement local. Parmi les tétracyclines, la doxycycline est privilégiée en raison du risque moins élevé d'effets indésirables par rapport à la minocycline.

- Erythème migrant dans la maladie de Lyme: la doxycycline est le premier choix chez l'adulte et les enfants de plus de 8 ans [voir aussi *Folia de mai* 2015].

- Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les adultes présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.1.3.): doxycycline, en combinaison avec le métronidazole.

- Éradication d'*Helicobacter pylori*: chez les patients allergiques à la pénicilline, la tétracycline peut faire partie du schéma thérapeutique (voir 3.1.). L'association qui est utilisée à cet effet (bismuth+métronidazole+tétracycline) est mentionnée au point 3.1.3.

- Voyages: prévention de la malaria: doxycycline 100 mg par jour (voir 11.3.2.).

Contre-indications

– **Deuxième et troisième trimestre de la grossesse et enfants de moins de 8 ans (moins de 12 ans selon certains experts) (voir la rubrique «Effets indésirables»).**

– Lymécycline: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Minocycline: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Accumulation de la tétracycline dans les os et les dents au cours de leur croissance (pendant la grossesse et chez les jeunes enfants). Cela peut provoquer un ralentissement réversible de la croissance osseuse, une coloration jaune irréversible des dents et éventuellement un risque accru de caries.

– Troubles hépatiques, surtout en présence d'une insuffisance rénale et chez les femmes enceintes.

– Troubles gastriques, nausées et diarrhée.

– Photodermatose, fréquent avec la doxycycline.

– Hypertension intracrânienne bénigne, surtout avec la minocycline.

– Doxycycline: aussi ulcères œsophagiens avec toutes les formes solides, surtout après prise incorrecte (p.ex. en position couchée, sans boisson); réactions anaphylactiques.

– Lymécycline: aussi aggravation d'une diminution de la fonction rénale déjà existante.

– Minocycline: aussi troubles vestibulaires disparaissant à l'arrêt du traitement, surtout chez les jeunes femmes; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome* (voir Intro.6.2.6.) et réactions de type lupique avec des arthralgies en cas de traitement prolongé (p.ex. dans l'acné).

Grossesse et allaitement

– Grossesse: l'utilisation des tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est contre-indiquée (voir la rubrique «Effets indésirables»). L'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative.

– Allaitement: la doxycycline peut être utilisée pendant une courte durée (c.-à-d. < 3 semaines).

Interactions

– Voir 11.1.

– Diminution de l'absorption des tétracyclines par la prise concomitante de sels de calcium, de magnésium et de fer ou d'aluminium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué. L'alimentation (notamment lait et produits laitiers) affecte, de façon limitée, l'absorption de la doxycycline, de la minocycline et de la lymécycline.

– Diminution de l'absorption du fer en cas d'association à des tétracyclines, un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

– Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante d'isotrétinoïne ou d'acitrétine.

Précautions particulières

– Les tétracyclines sont éliminées par voie rénale; la doxycycline et la tigécycline sont aussi éliminées par voie fécale.

Doxycycline

Posol.

- traitement empirique IST: 200 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours, en combinaison avec la ceftriaxone; présence avérée de *Chlamydia trachomatis*: 200 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours
- forme sévère d'acné papulopustuleuse: 100 mg p.j. en 1 prise, pendant 6 semaines jusqu'à max. 3 mois
- maladie de Lyme: *erythema migrans*:
 - adultes: 200 mg p.j. en 2 prises pendant 10 jours
 - enfant > 8 ans: 4 mg/kg/j. en 2 prises (max. 100 mg/prise) pendant 10 jours
- prévention de la malaria: 100 mg p.j.
- rosacée: 40 mg p.j. en 1 prise
- morsures chez l'adulte: 200 mg en 2 prises le 1er jour, ensuite 100 mg p.j. pendant 4 jours (prophylaxie) ou 6 jours (infection) (en combinaison avec le métronidazole)

DOXYCYCLINE EG (EG)

doxycycline compr. (séc.) 10 x 100 mg	R/c ⊕	6,91 €
10 x 200 mg	R/c ⊕	8,53 €

DOXYCYCLINE SANDOZ (Sandoz)

doxycycline compr. (séc.) 10 x 100 mg	R/c ⊕	6,91 €
---	-------	--------

DOXYLETS (SMB)

doxycycline (hyclate) gél. 10 x 100 mg	R/c ⊕	7,00 €
10 x 200 mg	R/c ⊕	8,60 €

EFFRACEA (Galderma)

doxycycline gél. lib. modif. 56 x 40 mg	R/	42,88 €
---	----	---------

VIBRATAB (Pfizer)

doxycycline compr. (séc.) 10 x 100 mg	R/c ⊕	6,91 €
---	-------	--------

Lymécycline

Posol. 600 mg p.j. en 2 prises

TETRALYSAL (Galderma)

tétracycline (lysinométhyl) (syn. lymécycline) gél. 28 x 300 mg	R/c ○	19,14 €
56 x 300 mg	R/c ○	27,14 €

Minocycline

Posol. acné vulgaire: 50 à 100 mg p.j. en 1 prise

KLINOTAB (Pharma Logistics) $\mathcal{G}_1\mathcal{P}$
 minocycline (chlorhydrate)
 compr. pellic. (séc.)
 30 x 100 mg R/c \ominus 11,88 €
 (a uniquement l'indication acné dans le RCP)

MINO-50 (Pharma Logistics) $\mathcal{G}_1\mathcal{P}$
 minocycline (chlorhydrate)
 compr. pellic.
 42 x 50 mg R/c \ominus 11,84 €
 (a uniquement l'indication acné dans le RCP)

MINOCYCLINE EG (EG) $\mathcal{G}_1\mathcal{P}$
 minocycline (chlorhydrate)
 compr. pellic.
 42 x 50 mg R/c \ominus 12,06 €
 30 x 100 mg R/c \circ 12,99 €

MINOTAB (Pharma Logistics) $\mathcal{G}_1\mathcal{P}$
 minocycline (chlorhydrate)
 compr. pellic. (séc.)
 10 x 100 mg R/c \ominus 7,75 €

Tigécycline

TYGACIL (Pfizer)
 tigécycline
 sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
 10 x 50 mg U.H. [196 €]

11.1.4. CLINDAMYCINE ET LINCOCYCLINE**Positionnement**

– La lincocycline et son dérivé semi-synthétique, la clindamycine, ont vis-à-vis des coques Gram positif à peu près le même spectre d'activité que les macrolides, et une moins bonne efficacité que les pénicillines; elles n'ont, tout comme les macrolides, aucune activité contre les entérocoques.

– Ces médicaments sont aussi actifs sur les anaérobies (y compris les *Bacteroides*, dont la résistance augmente toutefois, étant de 10-30%).

– Ils sont moins actifs sur les neisseria, *Haemophilus influenzae* et les mycoplasmes; ils sont inactifs sur les chlamydia; ils n'ont pas ou peu d'activité vis-à-vis des bacilles Gram négatif aérobies.

– Pour les *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistants (MRSA) et les pneumocoques, il existe une résistance croisée fréquente entre les macrolides et la clindamycine/lincocycline.

– La clindamycine est plus active et mieux absorbée que la lincocycline et elle doit lui être préférée.

– La clindamycine est surtout utilisée, éventuellement en association à d'autres médicaments anti-infectieux, dans des infections causées par une flore mixte

de micro-organismes aérobies et anaérobies.

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

• Infections peau et tissus mous

- Impétigo, cellulite et érysipèle: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie systémique est indiquée (voir 11.1.1.1.2.); clindamycine (alternative: azithromycine).

- Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.1.3.); clindamycine, en combinaison avec le co-trimoxazole.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements et surtout diarrhée.

– **Colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridioides difficile*, même après administration parentérale.**

Interactions

– Voir 11.1.

– La clindamycine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

– La clindamycine n'est plus disponible sous forme de sirop depuis mai 2020. Si la clindamycine est requise chez un enfant, elle peut être prescrite sous forme magistrale:

R/ Clindamycine chlorhydrate gélules à xxx mg de clindamycine FTM DT/. x gélules
 S/ 3x/jour 1 gélule (ouvrir les gélules et avaler la poudre avec de l'eau ou des aliments) pendant xxx jours
 (lorsque la posologie est de 25mg de clindamycine/kg/jour en 3 prises, cela revient, pour un enfant de 12 kg, à 100 mg de clindamycine/gélule)

Clindamycine*Posol. per os:*

- adulte: impétigo: 1.800 mg p.j. en 3 ou 4 prises pendant 7 jours; cellulite et érysipèle: 1.800 mg p.j. en 3 ou 4 prises pendant 10 jours
 - enfant: morsures (en cas d'allergie à la pénicilline): 25 mg/kg p.j. en 3 à 4 prises pendant 5 jours (prophylaxie) ou 7 jours (infection) (en combinaison avec le co-trimoxazole); impétigo: 20 mg/kg p.j. en 3 ou 4 prises pendant 7 jours; cellulite et érysipèle: 20 mg/kg p.j. en 3 ou 4 prises pendant 10 jours

CLINDAMYCINE EG (EG)

clindamycine (chlorhydrate)

gél.

16 x 300 mg	R/c ⊕	10,63 €
32 x 300 mg	R/c ⊕	17,74 €

CLINDAMYCINE FRESENIUS KABI*(Fresenius Kabi)*

clindamycine (phosphate)

sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]

10 x 300 mg/2 ml	U.H.	[22 €]
10 x 600 mg/4 ml	U.H.	[41 €]

CLINDAMYCIN SANDOZ (Sandoz)

clindamycine (chlorhydrate)

gél.

16 x 150 mg	R/c ⊕	8,35 €
16 x 300 mg	R/c ⊕	10,63 €
20 x 300 mg	R/c ⊕	15,01 €
32 x 300 mg	R/c ⊕	16,61 €

DALACIN C (Pfizer)

clindamycine (chlorhydrate)

gél.

16 x 150 mg	R/c ⊕	8,36 €
16 x 300 mg	R/c ⊕	10,63 €

clindamycine (phosphate)

sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]

5 x 300 mg/2 ml	U.H.	[11 €]
5 x 600 mg/4 ml	U.H.	[20 €]
1 x 900 mg/6 ml	U.H.	[6 €]

Lincomycine**LINCOCIN (Pfizer) Cl_2**

lincomycine (chlorhydrate)

gél.

16 x 500 mg	R/c ○	13,70 €
sol. perf. à diluer i.v. [ser. préremplie]	R/b ○	19,04 €
6 x 600 mg/2 ml		

11.1.5. QUINOLONES**Positionnement**

– En raison du développement rapide de résistance et des effets indésirables parfois très invalidants [voir *Folia de décembre 2018* et *Folia de novembre 2020*], il est important de limiter l'utilisation des quinolones, comme le préconise également l'Agence européenne des médicaments (EMA). Dans les infections graves, les quinolones sont souvent la seule alternative orale aux antibiotiques intraveineux.

– Les quinolones sont actives contre la plupart des bacilles Gram négatif (surtout les entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*), des coques Gram négatif (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) et certaines mycobactéries ainsi que, dans une moindre mesure, certains staphylocoques et entérocoques. Elles sont aussi actives contre des micro-organismes atypiques tels que *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*, et contre *Legionella pneumophila*.

– La moxifloxacine a une meilleure activité sur les streptocoques et les staphylocoques que les autres quinolones, mais son utilisation dans les infections dues à ces pathogènes doit être limitée compte tenu des problèmes de résistance et des risques.

– Le nombre de souches résistantes, en particulier de *Pseudomonas aeruginosa*, d'*Escherichia coli*, de staphylocoques et de *Neisseria gonorrhoeae*, est en forte augmentation. Le contact de certains micro-organismes avec de faibles concentrations de quinolones entraîne rapidement une résistance. Il existe une résistance croisée entre les différentes quinolones.

– L'administration prolongée, en particulier de la norfloxacine qui donne de faibles concentrations plasmatiques, doit être évitée en raison du développement de résistance. En raison d'une mauvaise diffusion tissulaire, la norfloxacine n'a pas de place dans les infections des voies urinaires supérieures.

– Avec les quinolones plus récentes, les concentrations plasmatiques et tissulaires sont plus élevées, aussi bien après administration orale que parentérale, et peuvent dès lors aussi être utilisées dans d'autres infections que les infections urinaires. En raison de leur bonne absorption, les concentrations plasmatiques après prise orale sont comparables à celles obtenues après administration parentérale.

– Prophylaxie de la méningite à méningocoques après contact avec un cas index: ciprofloxacine et ofloxacine. Pour les recommandations des Communautés: Fédération Wallonie-Bruxelles (via www.wiv-isp.be/matra); Communauté flamande (via www.zorg-en-gezondheid.be).

– **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**

• Infections urogénitales

- Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite et prostatite aiguë): instaurer d'abord un traitement empirique par lévofloxacine ou ciprofloxacine, à corriger ensuite

en fonction de l'antibiogramme. La résistance aux quinolones (près de 20 % en milieu hospitalier) de *E. coli*, l'agent pathogène le plus fréquent, est élevée, surtout si le patient a pris des quinolones au cours des 6 mois précédents. Pour les infections urinaires basses non compliquées, les quinolones ne sont pas un bon choix.

- Traitement de l'urétrite, de la *pelvic inflammatory disease* (PID) et de l'orchi-épididymite: la moxifloxacine ou la lévofloxacine est parfois utilisée, parfois en combinaison avec d'autres antibiotiques.

• Infections respiratoires: moxifloxacine:

- adultes allergiques à la pénicilline (allergie IgE-médiée ou non IgE-médiée):

- infections des voies respiratoires inférieures (suspicion de pneumonie bactérienne communautaire et les rares cas où un antibiotique est indiqué dans la bronchite aiguë);
- exacerbation aiguë de BPCO et rhinosinusite aiguë, lorsqu'une antibiothérapie est indiquée.

• Diverticulite: chez les patients allergiques à la pénicilline lorsque des antibiotiques sont indiqués: ciprofloxacine + métronidazole.

- Troubles du système nerveux central (avec vertiges, confusion, agitation; rarement hallucinations, psychose, cauchemars, convulsions). Troubles de la vue, de l'ouïe et du goût.

- Neuropathie périphérique, parfois irréversible.

- Toxicité hématologique et hépatique: rare.

- Anévrisme de l'aorte, valvulopathie cardiaque [voir *Folia de novembre 2020*].

- Hypoglycémie: rarement [voir *Folia d'octobre 2018*].

- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate dés-hydrogénase.

- **Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes est décrit, certainement avec la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, et est possible aussi avec la norfloxacine et l'ofloxacine** (pour les facteurs de risque de torsades de pointes, voir *Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- **Les quinolones sont contre-indiquées pendant la grossesse et la période d'allaitement, étant donné que lors de l'administration chez l'animal pendant la période de croissance, une atteinte du cartilage articulaire a été observée.**

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

- Enfants: anomalies de développement du cartilage chez de jeunes animaux de laboratoire, mais pas de preuves de lésions articulaires cliniquement pertinentes chez l'enfant. Le risque doit être mis en balance avec les bénéfices, notamment chez les enfants atteints de mucoviscidose.

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*), en particulier dans le cas de la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine.

- Moxifloxacine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 11.1. et *Folia de décembre 2018*

- Troubles gastro-intestinaux, diarrhée à *Clostridium difficile*.

- Rash, prurit; rarement photosensibilisation, réactions cutanées sévères et anaphylaxie.

- Arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées ou en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes).

Interactions

- Voir 11.1.

- Diminution de l'absorption des quinolones en cas de prise concomitante de nourriture (entre autres lait et produits laitiers) et de sels de calcium, de magnésium, de fer ou d'aluminium.

- Risque accru de tendinite et de rupture tendineuse en cas d'association à des corticostéroïdes.

- Risque accru de torsades de pointes (certainement avec la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, et est possible aussi avec la norfloxacine et l'ofloxacine), en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

- Risque accru de convulsions en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de provoquer des convulsions (voir *Intro.6.2.8.*).

- La ciprofloxacine et la norfloxacine sont des inhibiteurs du CYP1A2 avec, entre autres, une potentialisation de l'effet de la théophylline (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).


Précautions particulières

– Attention en cas de déficit en G6PD (voir Intro.6.2.11.).

Ciprofloxacine

Posol. per os:

- infections urinaires compliquées: 1 g p.j. en 2 prises; en cas de prostatite: pendant 14 à 28 jours; en cas de pyélonéphrite aiguë: pendant 7 jours chez la femme et 14 à 28 jours chez l'homme
- diverticulite: 1 g p.j. en 2 prises pendant 7 jours (en combinaison avec le métronidazole)

CIPROXINE (Bayer) 

ciprofloxacine (chlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
20 x 500 mg R/c! ⊖ 15,92 €
susp. (gran. + solv.)
2 x 100 ml 250 mg/5 ml R/c! ⊖ 23,48 €

ciprofloxacine
sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 200 mg/100 ml U.H. [7 €]

Lévofloxacine

Posol. per os:

infections urinaires compliquées: 500 mg p.j. en 1 prise; en cas de prostatite: pendant 14 à 28 jours; en cas de pyélonéphrite aiguë: pendant 7 jours chez la femme et 14 à 28 jours chez l'homme

CIPROFLOXACINE AB (Aurobindo) 

ciprofloxacine (chlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
10 x 250 mg R/c! ⊖ 8,53 €
20 x 500 mg R/c! ⊖ 15,92 €
compr. pellic.
20 x 750 mg R/c! ⊖ 23,00 €

CIPROFLOXACINE EG (EG) 

ciprofloxacine (chlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
10 x 250 mg R/c! ⊖ 8,53 €
20 x 500 mg R/c! ⊖ 15,92 €
20 x 750 mg R/c! ⊖ 23,00 €

CIPROFLOXACINE EG (PI-Pharma) 

ciprofloxacine (chlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
20 x 500 mg R/c! ⊖ 15,92 €
(importation parallèle)

CIPROFLOXACINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) 

ciprofloxacine (hydrogénosulfate)
sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 200 mg/100 ml U.H. [8 €]
1 x 400 mg/200 ml U.H. [13 €]

CIPROFLOXACINE MYLAN (Mylan) 

ciprofloxacine (chlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
10 x 250 mg R/c! ⊖ 8,75 €
20 x 500 mg R/c! ⊖ 15,95 €
ciprofloxacine
sol. perf. i.v. [sac]
10 x 200 mg/100 ml U.H. [74 €]
10 x 400 mg/200 ml U.H. [134 €]

CIPROFLOXACINE SANDOZ (Sandoz) 

ciprofloxacine (chlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
10 x 250 mg R/c! ⊖ 8,53 €
20 x 500 mg R/c! ⊖ 15,92 €
20 x 750 mg R/c! ⊖ 23,00 €

CIPROFLOXACINE TEVA (Teva) 

ciprofloxacine (chlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
10 x 250 mg R/c! ⊖ 8,53 €
20 x 500 mg R/c! ⊖ 15,41 €
compr. pellic.
20 x 750 mg R/c! ⊖ 23,00 €

LEVOFLOXACINE EG (EG) 

lévofloxacine
compr. pellic. (séc.)
10 x 500 mg R/c! ⊖ 18,17 €
30 x 500 mg R/c! ⊖ 47,13 €

LEVOFLOXACINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) 

lévofloxacine
sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 500 mg/100 ml U.H. [13 €]

LEVOFLOXACINE MYLAN (Mylan) 

lévofloxacine
compr. pellic. (séc.)
10 x 250 mg R/c! ⊖ 13,07 €
10 x 500 mg R/c! ⊖ 18,56 €
14 x 500 mg R/c! ⊖ 29,23 €

LEVOFLOXACINE SANDOZ (Sandoz) 

lévofloxacine
compr. pellic. (séc.)
10 x 250 mg R/c! ⊖ 12,61 €
10 x 500 mg R/c! ⊖ 17,90 €
30 x 500 mg R/c! ⊖ 47,53 €

LEVOFLOXACINE TEVA (Teva) 

lévofloxacine
compr. pellic. (séc.)
10 x 250 mg R/c! ⊖ 12,61 €
10 x 500 mg R/c! ⊖ 17,90 €
30 x 500 mg R/c! ⊖ 46,33 €

TAVANIC (Sanofi Belgium) 

lévofloxacine
compr. pellic. (séc.)
10 x 500 mg R/c! ⊖ 18,56 €
sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 500 mg/100 ml U.H. [13 €]

Moxifloxacine

Posol. per os:

infections respiratoires (infections des voies respiratoires inférieures, exacerbation aiguë de BPCO, rhinosinusite aiguë): 400 mg p.j. en 1 prise pendant 5 à 7 jours

AVELOX (Bayer)

moxifloxacine (chlorhydrate)
compr. pellic.
5 x 400 mg R/c! ⊖ 13,19 €
10 x 400 mg R/c! ⊖ 21,75 €
sol. perf. i.v. [flac.]
5 x 400 mg/250 ml U.H. [64 €]

MOXIFLOXACIN AB (Aurobindo)

moxifloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,18 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	21,75 €

MOXIFLOXACINE EG (EG)

moxifloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,18 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	21,75 €

MOXIFLOXACINE FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

moxifloxacine (chlorhydrate)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 400 mg/250 ml	U.H.		[129 €]

MOXIFLOXACINE TEVA (Teva)

moxifloxacine			
compr. pellic.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,14 €
7 x 400 mg	R/c!	⊖	16,61 €
14 x 400 mg	R/c!	⊖	27,83 €

MOXIFLOXACIN SANDOZ (Sandoz)

moxifloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,15 €
7 x 400 mg	R/c!	⊖	16,61 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	21,69 €
14 x 400 mg	R/c!	⊖	28,34 €

Norfloxacine

Posol. – (médicament à déconseiller)

NORFLOXACINE EG (EG) Ⓢ

norfloxacine			
compr. pellic. (séc.)			
20 x 400 mg	R/c!	⊖	6,83 €

Ofloxacine

Posol. infections urinaires compliquées et infections urogénitales: 400 à 800 mg p.j. en 1 à 2 prises

OFLOXACINE EG (EG) Ⓢ

ofloxacine			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 200 mg	R/c!	⊖	9,40 €
5 x 400 mg	R/c!	⊖	9,23 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	11,52 €
20 x 400 mg	R/c!	⊖	22,30 €

TARIVID (Sanofi Belgium) Ⓢ

ofloxacine			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 200 mg	R/c!	⊖	9,40 €

11.1.6. CO-TRIMOXAZOLE

Le co-trimoxazole est une association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime. Pour le triméthoprime en monothérapie, voir 11.1.7.2.

Positionnement

– Le spectre des sulfamidés couvre des bactéries Gram positif et Gram négatif, de même que les chlamydia. Étant donné la résistance croissante et les

effets indésirables, leur utilisation empirique dans les infections urinaires et respiratoires est à déconseiller.

– Le triméthoprime est actif contre les entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le pseudomonas est résistant. – Le co-trimoxazole n'a que de rares indications; il est toutefois un premier choix dans la prophylaxie et le traitement de la toxoplasmose et de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (auparavant *Pneumocystis carinii*), et il a une place dans la prise en charge de certaines infections à *Staphylococcus aureus* métilcillino-résistants (MRSA) (sur base d'une culture avec antibiogramme).

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

- Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.1.3.): co-trimoxazole, en combinaison avec la clindamycine.
- Infections urinaires compliquées (pyélonéphrite aiguë, prostatite) en cas de contre-indication aux quinolones (voir aussi 11.1.5.).

Contre-indications**– Grossesse.**

- Allaitement chez les prématurés et les enfants présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Enfants de moins de 2 mois.
- Troubles hématologiques.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Voir 11.1.

- Réactions allergiques avec rash, troubles hématologiques, maladie sérique; allergie croisée avec les sulfamidés hypoglycémisants.
- Troubles hépatiques et rénaux: rare.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome* (voir Intro.6.2.6.): rare.
- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec issue fatale possible: rare.
- Anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Troubles hématologiques par interférence du triméthoprime avec le métabolisme de l'acide folique.
- Hyperkaliémie due au triméthoprime (voir Intro.6.2.7.).
- Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients infectés par le virus VIH.

Grossesse et allaitement

– Le co-trimoxazole est contre-indiqué pendant la grossesse. Dans le premier trimestre, il existe des indices d'un effet tératogène du triméthoprime vu l'interférence avec le métabolisme de l'acide folique. En cas d'administration peu avant l'accouchement, le sulfaméthoxazole est associé à un risque accru d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire chez le nouveau-né.

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, à la mercaptopurine et au méthotrexate en cas d'association au co-trimoxazole.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (voir Intro.6.2.7.).
- Le co-trimoxazole est un substrat du CYP2C9 et CYP3A4, et un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

- Attention en cas de déficit en G6PD (voir Intro.6.2.11.).

Sulfaméthoxazole + triméthoprime (co-trimoxazole)

Posol. per os:

- adulte: infections urinaires compliquées (pyélonéphrite aiguë, prostatite): 1.600/320 mg p.j. en 2 prises pendant 14 jours (14 à 28 jours chez l'homme)
- enfant: morsures (en cas d'allergie à la pénicilline): prophylaxie: 30/6 mg/kg p.j. en 2 prises pendant 5 jours, en cas d'infection: 7 jours (dans les deux cas, en combinaison avec la clindamycine)

BACTRIM (Eumedica) $\hat{\text{U}}\hat{\text{P}}$

sulfaméthoxazole 800 mg
triméthoprime 160 mg
compr. (séc.) Forte
10 R/c \ominus 6,41 €

EUSAPRIM (Aspen) $\hat{\text{U}}\hat{\text{P}}$

sulfaméthoxazole 800 mg
triméthoprime 160 mg
compr. (séc.) Forte
10 R/c \ominus 6,25 €

sulfaméthoxazole 200 mg/5 ml
triméthoprime 40 mg/5 ml
sirop susp.
100 ml R/ 2,57 €

sulfaméthoxazole 400 mg/5 ml
triméthoprime 80 mg/5 ml
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
10 U.H. [29 €]

11.1.7. ANTIBACTÉRIENS URINAIRES

Ce chapitre reprend les médicaments réservés spécifiquement au traitement des infections des voies urinaires basses. En raison de leur pénétration insuffisante dans les tissus, les médicaments discutés ici ne sont pas à utiliser en cas de prostatite, d'orchio-épididymite ou de pyélonéphrite; les quinolones sont à préférer dans ces indications.

11.1.7.1. Nitrofuranes

Positionnement

- Voir 11.1.7.
- Les nitrofuranes ont un large spectre d'activité tant sur les micro-organismes Gram positif que Gram négatif, et même sur les anaérobies.
- *Escherichia coli* est le plus sensible; les souches de klebsiella et d'enterobacter sont moins sensibles; les souches de proteus sont résistantes. *Pseudomonas aeruginosa* est presque toujours résistant.
- Les nitrofuranes sont plus actifs en milieu acide (pH < 5,5).
- Une résistance survient rarement et les nitrofuranes peuvent être utilisés de façon répétée en cas d'infections récurrentes des voies urinaires basses. Un usage chronique est par contre à déconseiller, certainement chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale.

Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

- Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récurrente): la nitrofurantoïne est le médicament de premier choix, sauf chez les personnes très âgées et les patients insuffisants rénaux chez lesquels le triméthoprime constitue le premier choix, et en cas de cystite au cours des dernières semaines de grossesse, auquel cas le premier choix se porte sur la fosfomycine.

Contre-indications

- **Insuffisance rénale:** la nitrofurantoïne est dans ce cas inefficace (concentration urinaire trop faible) et dangereuse (vu sa toxicité systémique, surtout neuropathie périphérique).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Nausées et vomissements.
- Réactions allergiques.

- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Fibrose pulmonaire et ictère cholestatique en cas de traitement prolongé [voir *Folia de juillet 2006*].
- Neuropathie périphérique en cas d'usage prolongé.

Grossesse et allaitement

- Les nitrofuranes sont à éviter en fin de grossesse, car il existe un risque d'hémolyse chez le nouveau-né, surtout en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Allaitement: risque d'anémie hémolytique chez les nourrissons de moins d'un mois, les nouveau-nés prématurés et les enfants présentant un déficit de la glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Précautions particulières

- Attention en cas de déficit en G6PD (voir *Intro.6.2.11.*).

Administration et posologie

- La prise au cours des repas améliore l'absorption et diminue les effets indésirables gastro-intestinaux.
- La nitrofurantoïne peut être prescrite sous forme d'un sirop en magistrale (6 mg/ml) chez l'enfant («Suspension pédiatrique à 30 mg de nitrofurantoïne/5 ml FTM»). La dose est de 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises pendant 5 jours.

Nitrofurantoïne

Posol. adulte:

- cystite aiguë: 300 mg p.j. en 3 prises pendant 5 jours (femmes sans risque accru) ou 7 jours (patients présentant un risque accru d'évolution compliquée)
- cystite récidivante chez les femmes sans risque accru:
 - autotraitement de toute cystite reconvenue comme telle: 300 mg p.j. en 3 prises pendant 5 jours
 - traitement post-coïtal: 50-100 mg dans les 2 heures suivant le coït
 - traitement prophylactique: 50-100 mg par jour pendant 6 mois le soir après la dernière miction

FURADANTINE MC (Mercury) 

nitrofurantoïne (macrocrystalline)

gél.

50 x 50 mg	R/c O	7,82 €
50 x 100 mg	R/c O	10,10 €

11.1.7.2. Triméthoprime

Le triméthoprime est utilisé en monothérapie ou en association avec le sulfaméthoxazole (voir co-trimoxazole 11.1.6.).

Positionnement

- Voir 11.1.7.
- Le triméthoprime est actif contre les entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant. La résistance au triméthoprime des germes uropathogènes augmente en Belgique.
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**
 - Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récidivante): le triméthoprime est seulement un premier choix chez les personnes très âgées et les patients insuffisants rénaux. Lorsqu'il est utilisé en cas de cystite récidivante, le traitement doit éventuellement être ajusté en fonction de l'antibiogramme.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Troubles hématologiques.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Nausées et vomissements.
- Réactions allergiques cutanées.
- Troubles hématologiques, entre autres anémie macrocytaire, par interférence avec le métabolisme de l'acide folique: rare.
- Légère élévation de la créatininémie par inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine.
- Hyperkaliémie (voir *Intro.6.2.7.*).

Grossesse et allaitement

– **Le triméthoprime est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse: il existe des suspicions d'un effet tératogène suite à l'interférence avec le métabolisme de l'acide folique.**

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, la mercaptopurine et le méthotrexate en cas d'association au triméthoprime.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (voir *Intro.6.2.7.*).
- Le triméthoprime est un inhibiteur du CYP2C8 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

- Actuellement, il n'y a pas de spécialité à base de triméthoprime commercialisée en Belgique.

– Le triméthoprime peut toutefois être prescrit sous forme de préparation magistrale.

- Adulte: triméthoprime 300 mg par gélule

– Traitement aigu: S/ 300 mg par jour en 1 prise le soir pendant 3 jours (femme) ou 7 jours (homme).
– Cystite récidivante: S/100 mg p.j. en 1 prise pendant 6 mois.

11.1.7.3. Fosfomycine

Positionnement

– Voir 11.1.7.

– La fosfomycine, aux concentrations atteintes dans les urines, est active sur les germes uropathogènes tant Gram positif (entre autres *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*) que Gram négatif (entre autres *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*), mais n'est presque pas active contre le *Staphylococcus saprophyticus*, cause fréquente d'infections urinaires en première ligne.

– La fosfomycine peut être utilisée dans les infections urinaires non compliquées, mais elle donne un taux de guérison plus faible que la nitrofurantoïne. Il n'existe pas de données valides sur son utilisation chez les personnes âgées et les groupes à risque tels que les diabétiques et les patients atteints de maladies rénales ou urinaires. En ce qui concerne l'utilisation pendant la grossesse, les données sont limitées et ne suggèrent pas de problème lié à l'innocuité.

– **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**

- Infections urinaires non compliquées (cystite et cystite récidivante): la fosfomycine est une alternative à la nitrofurantoïne, mais elle donne des taux de guérison plus faibles. La fosfomycine est toutefois le premier choix en cas de cystite pendant les dernières semaines de grossesse.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Nausées et vomissements, diarrhée.
- Réactions allergiques cutanées.

Interactions

– Voir 11.1.

Posol. cystite: 3 g en une seule fois (en dehors des repas)

MONURIL (Zambon)

fosfomycine (trométamol)
sol. (gran., sachet)
1 x 3 g

R/c O 9,37 €

MONURIL (Impexco)

fosfomycine (trométamol)
sol. (gran., sachet)
1 x 3 g
(importation parallèle)

R/c O 9,37 €

11.1.7.4. Pivmécillinam

Positionnement

– Voir 11.1.7.

– Le pivmécillinam est le précurseur du mécillinam, un β -lactame à spectre étroit actif contre les germes Gram négatif (e.a. *E.coli*).

– Il est utilisé dans les cystites aiguës non compliquées de l'adulte.

– Il semble présenter un faible taux de résistances, mais ceci sera à suivre dans le contexte belge.

– Sa protéine-cible à la surface des bactéries Gram négatif est différente de celle des autres β -lactames. De ce fait, le risque de résistances croisées est faible.

– Le pivmécillinam est arrivé sur le marché belge en 2020, il n'a pas encore été évalué et positionné par la BAPCOC (pour les recommandations BAPCOC concernant la cystite aiguë, voir 11.5.4.1. sur notre site Web).

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
- Anomalies de l'oesophage.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux; ulcérations oesophagiennes (peu fréquent).
- Mycoses vulvo-vaginales.
- Réactions allergiques.

Précautions particulières

– Le pivmécillinam doit être pris avec un demi-verre de liquide pour limiter le risque d'ulcération oesophagienne.

Grossesse et allaitement

– Risque de faux positifs au dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique en cas de prise proche de l'accouchement.

Posologie

– Cystite aiguë non compliquée: 400mg 3 x p.j. pendant 3 j.

SELEXID (Karo)

pivmécillinam, chlorhydrate
compr. pellic.
10 x 400 mg

R/ 15,54 €

11.1.8. ANTITUBERCULEUX

Positionnement

- Tuberculose active
 - Dans le traitement de la tuberculose, les agents tuberculostatiques sont administrés pendant au moins 6 mois.
 - En monothérapie, une résistance apparaît rapidement avec tous les antituberculeux. Afin de contrecarrer le développement d'une telle résistance, on utilise quatre médicaments différents durant la phase d'instauration du traitement, en attendant les résultats de l'antibiogramme.
 - L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol en association constituent généralement le traitement initial.
 - Après deux à trois mois, le traitement est poursuivi avec la seule association isoniazide-rifampicine, pour autant qu'une sensibilité complète à ces médicaments ait été démontrée et que la population bactérienne ait suffisamment régressé dans les foyers.
 - La bédaquiline est réservée pour le traitement de la tuberculose multirésistante, en association à d'autres antituberculeux.
- Tuberculose latente (notamment contact direct ou après virage du test de Mantoux)
 - L'isoniazide (pendant 6 mois), l'association isoniazide + rifampicine (pendant 3 mois), ou - en cas de résistance avérée à l'isoniazide - la rifampicine (pendant 4 mois) est utilisé pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente.
- Voir aussi le site Web des organisations de lutte contre la tuberculose: en français: <https://www.fares.be/tuberculose>; en néerlandais: <https://tuberculose.vrgt.be>.

Administration et posologie

- La dose journalière des antituberculeux est toujours prise en une fois, le matin avant le petit déjeuner.

11.1.8.1. Isoniazide

Positionnement

- Voir 11.1.8.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère, atteinte hépatique suite à une administration précédente (RCP).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Réactions allergiques: rare.

- Neuropathie périphérique (surtout des paresthésies au niveau des jambes et des pieds) chez 1 à 2% des patients, principalement chez les patients âgés ou en cas d'utilisation de doses trop élevées. L'administration de pyridoxine (vitamine B₆) à la dose de 20 à 40 mg par jour prévient ou atténue cet effet indésirable.
- Sédation et effets indésirables neuropsychiatriques.
- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate dés-hydrogénase.

Interactions

- Voir 11.1.
- Augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association à la rifampicine.
- Augmentation de la sédation en cas de consommation d'alcool.
- L'isoniazide est un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Attention en cas de déficit en G6PD (voir Intro.6.2.11.).

Posol. infection tuberculeuse latente: 5 mg/kg (max. 300 mg) p.j. en 1 prise pendant 6 mois (ou pendant 3 mois si associé à la rifampicine)

NICOTIBINE (BePharBel) G₁f

isoniazide
compr. (séc.)
30 x 300 mg R/a O 18,04 €

11.1.8.2. Rifampicine

Positionnement

- Voir 11.1.8.
- La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose (en association à d'autres antituberculeux).
- La rifampicine a également une place, en association à d'autres antibiotiques, dans le traitement des infections causées par un corps étranger.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée.

toxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.

– Réactions d'hypersensibilité en cas d'administration intermittente: syndrome grippal, exceptionnellement dyspnée, choc, anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë.
– Coloration rouge-orangée des urines, de la sueur, de la salive, des larmes et des selles.

Grossesse et allaitement

– Hémorragies postnatales chez la mère et chez l'enfant en cas d'utilisation en fin de grossesse.

Interactions

– Voir 11.1.1.
– Risque accru d'hépatotoxicité en cas d'association à l'isoniazide.
– La rifampicine est un substrat de la P-gp et un inducteur du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.). Parmi les plus importantes, on compte entre autres les interactions avec les contraceptifs hormonaux (risque d'échec de la contraception), avec les immunosuppresseurs ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus (risque de rejet d'organe), avec certains antirétroviraux et avec les antagonistes de la vitamine K.

Posol. tuberculose latente: 10 mg/kg (max 600 mg) p.j. en 1 prise pendant 4 mois (ou pendant 3 mois si associée à l'isoniazide)

RIFADINE (Sanofi Belgium)

rifampicine
gél.
100 x 150 mg R/a 1 O 31,38 €
50 x 300 mg R/a 1 O 31,38 €
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]
1 x 600 mg + 10 ml solv. U.H. [3 €]

11.1.8.3. Pyrazinamide

Positionnement

– Voir 11.1.8.

Contre-indications

– Goutte ou antécédents.
– Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Voir 11.1.
– Augmentation de l'uricémie avec parfois des crises de goutte.
– Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée.

Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.

Interactions

– Voir 11.1.

TEBRAZID (BePharBel)

pyrazinamide
compr.
100 x 500 mg R/a O 29,76 €

11.1.8.4. Éthambutol

Positionnement

– Voir 11.1.8.

Contre-indications

– Névrite optique.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
– Névrite rétrobulbaire avec perte de la perception du rouge-vert, diminution de l'acuité visuelle, scotomes centraux et réduction du champ visuel; rare à la posologie normale, et réversible à l'arrêt du traitement ou en réduisant la dose.

Interactions

– Voir 11.1.

MYAMBUTOL (Pharma Logistics)

éthambutol, dichlorhydrate
compr. pellic. (séc.)
100 x 400 mg R/a O 29,80 €

11.1.8.5. Bédaciline

Positionnement

– Voir 11.1.8.
– La bédaciline, en association à d'autres antituberculeux, est réservée au traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante. De meilleures chances de guérison mais une augmentation de la mortalité sans cause évidente ont été constatées chez des patients sous bédaciline [voir Folia de juin 2014].

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

– Voir 11.1.
– Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risques des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.).
– Élévation des enzymes hépatiques, certainement en cas de d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool [voir Folia de mars 2017].
– Infections pulmonaires.

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à des médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La bédaquiline est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

SIRTURO (Janssen-Cilag) ▼ Ω †
 bédaquiline (fumarate)
 compr.
 188 x 100 mg U.H. [24.751 €]
 (médicament orphelin)

11.1.9. AMINOGLYCOSIDES

Positionnement

- Les aminoglycosides sont actifs sur les micro-organismes Gram négatif aérobies, sur les staphylocoques et sur certaines mycobactéries, mais moins sur les autres micro-organismes Gram positif, et ils sont inactifs sur les anaérobies.
- Il est préférable d'utiliser les aminoglycosides en association pour élargir leur spectre d'action ou obtenir une synergie d'effets. Ils sont associés à une pénicilline ou à une céphalosporine en cas d'infection grave due à des entérobactéries ou à *Pseudomonas aeruginosa*, ou dans l'endocardite à streptocoques et à entérocoques.
- Les aminoglycosides sont utilisés de préférence en milieu hospitalier vu la nécessité d'un monitoring en raison de leur toxicité potentielle.
- La tobramycine est utilisée en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa*.
- La paromomycine est un aminoglycoside qui, comme les autres aminoglycosides, est très peu absorbée par voie orale mais trop toxique pour un usage systémique; c'est pourquoi elle est utilisée uniquement par voie orale dans des infections intestinales (p.ex. certaines infections à giardia, amibiase).

Contre-indications

- Myasthénie grave.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- **Les aminoglycosides sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Ototoxicité.
- Néphrotoxicité, parfois très tardivement; l'excrétion diminue encore davantage, avec pour conséquence une augmentation des concentrations plas-

matiques. En ce qui concerne les différences éventuelles de néphrotoxicité des différents aminoglycosides, les avis sont partagés. Pour plusieurs aminoglycosides, il a été prouvé que la néphrotoxicité est moins importante lorsque la dose journalière est administrée en une seule prise, et ce avec amélioration de l'efficacité.

- Aggravation des troubles de la conduction neuromusculaire, avec possibilité de parésies en cas d'administration en bolus intraveineux.

Grossesse et allaitement

- **Il vaut mieux éviter la prise d'aminoglycosides pendant la grossesse: avec la kanamycine et la streptomycine (non disponibles en Belgique), une ototoxicité a été décrite en cas d'exposition in utero.**

Interactions

- Voir 11.1.
- Augmentation de la néphro- et ototoxicité en cas d'association à des diurétiques de l'anse.
- Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

Précautions particulières

- Les concentrations plasmatiques doivent être mesurées (voir Intro.6.1.4.), en particulier en cas de diminution de la fonction rénale.

Administration et posologie

- Les aminoglycosides sont peu ou pas absorbés au niveau de l'intestin; dans les infections systémiques, ils devront être administrés par voie parentérale.
- Ils pénètrent difficilement dans la bile et dans le liquide céphalorachidien mais traversent bien le placenta.
- Dans la plupart des cas, la dose journalière des aminoglycosides par voie parentérale est administrée en une seule prise afin de limiter la toxicité.
- En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite.

Amikacine

AMIKACINE B. BRAUN (B. Braun) Ω †
 amikacine (sulfate)
 sol. perf. i.v. [flac.]
 10 x 500 mg/100 ml U.H. [52 €]
 10 x 1 g/100 ml U.H. [104 €]

Gentamicine

DURACOLL (Eusa Pharma)

gentamicine (sulfate)
implant i.és.
1 x 130 mg (10 x 10 x 0,5 cm)
U.H. [52 €]


GENTAMYCINE B. BRAUN (B. Braun) 

gentamicine (sulfate)
sol. perf. i.v. [flac.]
10 x 80 mg/80 ml U.H. [15 €]
10 x 240 mg/80 ml U.H. [46 €]
10 x 360 mg/120 ml U.H. [68 €]

Paromomycine

GABBRORAL (Pfizer)

paromomycine (sulfate)
compr.
16 x 250 mg R/b O 9,69 €

TobramycineOBRACIN (Eurocept) 

tobramycine (sulfate)
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]
10 x 2 ml 40 mg/1 ml R/a!b! ⊖ 26,65 €

TOBI (Mylan EPD)

tobramycine
poudre inhal. (gél.) Podhaler
224 x 28 mg R/a! ⊖ 2.216,15 €
(+ 5 Podhalers)
sol. inhal. nébul. (unidose)
56 x 300 mg/5 ml R/a! ⊖ 1.473,51 €
(médicament orphelin)

11.1.10. GLYCOPEPTIDES**Positionnement**

– La teicoplanine et la vancomycine ne sont actives que sur des micro-organismes Gram positif, surtout les staphylocoques et streptocoques, et sur *Clostridioides difficile*. Des souches résistantes d'entérocoques sont de plus en plus isolées en Belgique.

– Les glycopeptides par voie parentérale ne sont indiqués que dans le traitement d'infections graves lorsque les antibiotiques β-lactames ne peuvent être utilisés ou lorsqu'il s'agit de coques Gram positif résistants aux antibiotiques β-lactames, notamment des *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), des *Staphylococcus epidermidis* méticillino-résistants (MRSE), des entérocoques et *Streptococcus viridans*.

– La vancomycine par voie orale peut être utilisée dans le traitement de la colite pseudo-membraneuse grave due à *Clostridioides difficile*; la fidaxomycine (voir 11.1.11.5.) est, sous certaines conditions, une alternative. Dans les formes moins sévères de colite pseudo-membraneuse, le métronidazole est le premier choix [voir *Folia de février*

2016]. En Belgique, il n'existe plus de spécialité à base de vancomycine pour usage oral. Il est possible d'effectuer une préparation à usage oral à partir de la poudre des flacons pour perfusion. – En cas d'administration parentérale, il convient de suivre les concentrations plasmatiques pour prévenir la toxicité et éviter les concentrations sous-thérapeutiques.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
– Sensation de chaleur, prurit et nausées au moment de l'administration.
– Réactions allergiques (fièvre, rash...)
– Néphrotoxicité, ototoxicité.
– Thrombophlébite au site d'injection.
– Vancomycine: neutropénie.

Interactions

– Voir 11.1.
– Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

TeicoplanineTARGOCID (Sanofi Belgium) 

teicoplanine
sol. inj./perf./bu.v. (pdr + solv.) i.m./i.v./or. [flac. + amp.]
1 x 200 mg + 3,14 ml solv. R/b! O 19,74 €
1 x 400 mg + 3,14 ml solv. R/b! O 32,08 €

VancomycineVANCOMYCINE MYLAN (Mylan) 

vancomycine (chlorhydrate)
sol. perf./bu.v. à diluer (pdr) i.v./or. [flac.]
1 x 500 mg U.H. [8 €]
1 x 1 g U.H. [15 €]

VANCOMYCINE SANDOZ (Sandoz) 

vancomycine (chlorhydrate)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
10 x 500 mg R/a!b! ⊖ 96,07 €
10 x 1 g R/a!b! ⊖ 165,48 €

11.1.11. ANTIBIOTIQUES DIVERS**11.1.11.1. Linézolide****Positionnement**

– Le linézolide, un oxazolidinone, est actif sur les micro-organismes Gram positif, y compris les entérocoques résistants à la vancomycine et les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA).

– Afin de limiter le risque de résistance, ce médicament ne peut être utilisé que dans les infections graves par des coques Gram positif résistants aux antibiotiques courants (p.ex. les glyco-

peptides), ou en cas d'effets indésirables graves avec les glycopeptides.
 – Le linézolide est également un inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible, ce qui peut avoir des répercussions en termes d'interactions.

Contre-indications

– Utilisation concomitante d'un autre médicament inhibant les MAO ou dans les 2 semaines après son arrêt.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
 – Troubles gastro-intestinaux avec risque de colite pseudo-membraneuse.
 – Céphalées, vertiges, insomnie.
 – Rash.
 – Toxicité grave et pouvant être fatale en cas d'utilisation prolongée (plus de 4 semaines): neuropathie optique et périphérique irréversible, troubles hématologiques réversibles (thrombopénie, leucopénie, anémie), acidose lactique.

Interactions

– Voir 11.1.
 – Celles des inhibiteurs de la MAO (voir 10.3.3.), notamment risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (voir Intro.6.2.4.).

Précautions particulières

– En raison des effets indésirables, il est déconseillé de prolonger le traitement au-delà de 4 semaines.
 – En cas d'administration pendant plus de 10 jours, il est nécessaire de contrôler régulièrement l'hémogramme.

LINEZOLID ACCORD (Accord)

linézolide sol. perf. i.v. [sac] 10 x 600 mg/300 ml	U.H.	[309 €]
---	------	---------

LINEZOLID MYLAN (Mylan)

linézolide compr. pellic. 20 x 600 mg	U.H.	[581 €]
---	------	---------

LINEZOLID SANDOZ (Sandoz)

linézolide compr. pellic. 20 x 600 mg	U.H.	[581 €]
---	------	---------

ZYVOXID (Pfizer)

linézolide compr. pellic. 20 x 600 mg	U.H.	[581 €]
sirop susp. (gran.) 150 ml 100 mg/5 ml	U.H.	[145 €]
sol. perf. i.v. [sac] 10 x 600 mg/300 ml	U.H.	[310 €]

11.1.11.2. Thiamphénicol

Le thiamphénicol est apparenté au chloramphénicol qui n'est plus dispo-

nible sous forme de spécialité à usage systémique.

Positionnement

– Le spectre du thiamphénicol englobe des micro-organismes Gram positif et Gram négatif.
 – Vu le risque de toxicité médullaire (voir rubrique «Effets indésirables»), l'utilisation de thiamphénicol doit être limitée à des infections graves par des micro-organismes résistants aux autres antibiotiques.

Contre-indications

– Patients atteints de dépression médullaire ou d'autres troubles hématologiques.
 – Enfants de moins de 6 mois.

Effets indésirables et interactions

– Voir 11.1.
 – Dépression médullaire (dose-dépendante et réversible), en particulier chez les insuffisants rénaux et les personnes âgées.
 – Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate dés-hydrogénase.

Précautions particulières

– Attention en cas de déficit en G6PD (voir Intro.6.2.11.).

URFAMYCINE (Zambon)

thiamphénicol (glycinate chlorhydrate)
 sol. inj./instill. (pdr + solv.) i.m./i.v./i.vésic./
 endotrach./i.périt./i.pleur. (flac. + amp.)
 3 x 500 mg + 5 ml solv.

R/b O 12,72 €

11.1.11.3. Rifamycines

Positionnement

– Les rifamycines sont actives sur le *Mycobacterium tuberculosis*, les coques Gram positif (à l'exception des entérocoques), le *Neisseria meningitidis* et des souches de *legionella* et de *brucella*. Elles sont modérément actives sur les bactéries Gram négatif.

– La rifabutine est utilisée dans les infections à mycobactéries atypiques (entre autres par *Mycobacterium avium*), ainsi que dans la tuberculose en cas de résistance aux autres traitements.

– La rifaximine n'est quasiment pas absorbée et agit localement sur la flore intestinale; elle est utilisée en prévention des récurrences d'épisodes d'encéphalopathie hépatique (généralement en association au lactulose, voir 3.5.3.1.).

– La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose (voir 11.1.8.2.).

Contre-indications

- Rifamycine: insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Rifaximine: obstruction intestinale.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles hépatiques à doses élevées.
- Coloration des sécrétions corporelles.
- Rifaximine: aussi œdème périphérique, ascite, arthralgies, anémie.

Interactions

- Voir 11.1.
- Diminution possible de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- La rifabutine est un substrat et un inducteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une fiabilité moindre des contraceptifs oraux.
- La rifaximine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Rifabutine

Posol. 300 à 600 mg p.j. en 1 prise

MYCOBUTIN (Pfizer) (Rp)

rifabutine gél. 100 x 150 mg	R/a! O	229,46 €
------------------------------------	--------	----------

Rifamycine**RIFOCINE (Sanofi Belgium)**

rifamycine (sodium) sol. inj./perf./instill. i.v./i.artic./i.lés./cut./i.oss./ i.périt./i.pleur. [amp.] 2 x 500 mg/10 ml	R/b O	9,26 €
---	-------	--------

Rifaximine**TARGAXAN (Norgine)**

rifaximine compr. pellic. 56 x 550 mg	R/b! O	333,05 €
---	--------	----------

11.1.11.4. Polymyxines**Positionnement**

- Le colistiméthate n'est actif que sur les micro-organismes Gram négatif.
- Il est utilisé en inhalation dans le traitement des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.
- Il est utilisé par voie intraveineuse dans certaines infections sévères par des germes Gram négatif multirésistants en l'absence d'alternatives.

Contre-indications

- Myasthénie grave.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Réactions allergiques.
- Néphrotoxicité et neurotoxicité (p.ex.apnées, paresthésies, vertiges), surtout avec des doses élevées.
- En inhalation: aussi toux et bronchospasme.

Interactions

- Voir 11.1.

COLISTINEB (Teva) (Rp)

colistiméthate, sodium sol. inj./perf./inhal. nébul. (pdr) i.v./inhal. [flac.] 10 x 2.000.000 UI	R/a!b! O	98,68 €
--	----------	---------

COLOBREATHE (Teva)

colistiméthate, sodium poudre inhal. (gél.) Turbospin 56 x 1.662.500 UI	R/a! O	1.347,87 €
---	--------	------------

COLOBREATHE (Abacus)

colistiméthate, sodium poudre inhal. (gél.) Turbospin 56 x 1.662.500 UI	R/a! O	1.347,87 €
(distribution parallèle)		

11.1.11.5. Fidaxomicine

La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique, structurellement apparenté aux macrolides.

Positionnement

- La fidaxomicine par voie orale n'est quasiment pas résorbée; elle a une efficacité comparable à celle de la vancomycine par voie orale dans le traitement de la diarrhée (sévère) à *Clostridioides difficile* mais on ne dispose pas de données chez les patients atteints de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides* très sévère ou en cas de récurrences multiples [voir *Folia de février 2016*]. Le métronidazole (voir 11.3.3.) reste le traitement de premier choix dans les formes peu sévères.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.
- Leucopénie.

Interactions

- Voir 11.1.
- La fidaxomicine est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Posol. 400 mg p.j. en 2 prises

DIFICLIR (Astellas)

fidaxomicine compr. pellic. 20 x 200 mg	U.H.	[1.511 €]
---	------	-----------

11.2. Antimycosiques

Positionnement

- Voir Fiche de transparence «Prise en charge des dermatomycoses».
- Dans les infections superficielles par des levures ou par des champignons (cutanées, orales, vulvovaginales), un traitement local est à préférer (voir 15.1.3. et 6.1.). Un traitement par voie systémique ne sera envisagé que lorsque les résultats du traitement local ne sont pas suffisants et en cas d'infection étendue ou fréquente récidivante.
- Les mycoses des ongles (onychomycoses) ne constituent qu'un problème cosmétique chez les personnes en bonne santé. Le traitement local (voir 15.1.3.) est parfois efficace, mais un antimycosique par voie systémique s'avère souvent nécessaire.
- Dans les mycoses du cuir chevelu, un antimycosique par voie systémique est généralement nécessaire.
- Dans les infections mycosiques généralisées, un traitement par voie systémique est bien sûr indiqué.

11.2.1. POLYÈNES

Il s'agit de l'amphotéricine B et de la nystatine.

Positionnement

- Les polyènes sont actifs contre les levures (entre autres *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre la plupart des champignons (entre autres *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*).
- Amphotéricine B: uniquement dans des infections graves et généralisées dues à des champignons ou à des levures sensibles. L'amphotéricine B n'est disponible en Belgique que sous forme de complexe lipidique ou de liposomes.
- L'usage oral de la nystatine n'est pas étayé dans le traitement des mycoses cutanées.
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**
 - Nystatine: candidose oropharyngée:
 - muguet chez les enfants < 6 mois (le gel oral de miconazole est plus efficace mais contre-indiqué chez les nourrissons de cet âge, voir 11.2.3.);
 - stomatite chez les adultes immunocompétents: la nystatine est une option mais elle est moins efficace que le gel oral de miconazole.

Effets indésirables

- Amphotéricine B
 - Thrombophlébite au site d'injection.
 - Frissons, fièvre, nausées, vomissements et réactions anaphylactiques au moment de l'administration, surtout en cas d'administration trop rapide.
 - Néphrotoxicité dépendante de la dose totale: peut être partiellement

contrecarrée par une hydratation suffisante. La néphrotoxicité est plus faible en cas d'utilisation sous forme de complexes lipidiques ou de liposomes. En cas de néphrotoxicité croissante, l'administration doit être temporairement ou définitivement interrompue.

- Toxicité hématologique, neuropathie périphérique, convulsions et hypokaliémie.
- Cardiotoxicité (e.a. arythmies, cardiomyopathie), surtout en cas de perfusion trop rapide ou de doses élevées.

– Nystatine: troubles gastro-intestinaux.

Interactions

– Amphotéricine B: augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

Précautions particulières

- Amphotéricine B: une hydratation suffisante est très importante vu la toxicité rénale du médicament.
- Amphotéricine B: une dose-test (5 mg) est souvent administrée avant de débuter la perfusion intraveineuse afin de détecter une réaction anaphylactique éventuelle.

Amphotéricine B

ABELCET LIPID COMPLEX (Teva)

amphotéricine B (en complexe lipidique)
 susp. perf. à diluer i.v. [flac.]
 10 x 100 mg/20 ml U.H. [1.079 €]

AMBISOME (Gilead Sciences)

amphotéricine B (en liposomes)
 disp. perf. à diluer (pdr) i.v. Liposomale [flac.]
 10 x 50 mg U.H. [966 €]

Nystatine*Posol.*

candidose oropharyngée (repartir à chaque fois la dose sur les deux côtés de la cavité buccale, et garder la suspension le plus longtemps possible dans la bouche avant d'avaler):

- muguet chez enfants < 6 mois: 4 x p.j. 1 ml (100.000 UI) jusqu'à 1 semaine après disparition des lésions
- stomatite chez l'adulte: 4 x p.j. 1,5 ml (150.000 UI) jusqu'à 1 semaine après disparition des lésions

NILSTAT (Pharma Logistics)

nystatine
gts susp.
30 ml 100.000 UI/1 ml R/b O 7,50 €

NYSTATINE (Sanofi Belgium)

nystatine
gts susp.
24 ml 100.000 UI/1 ml R/b O 7,42 €

11.2.2. ÉCHINOCANDINES**Positionnement**

– Les échinocandines sont actives contre les levures (entre autres *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre certains champignons (entre autres *Aspergillus*).

– L'anidulafungine est utilisée dans le traitement des infections invasives à candida chez les patients non neutropéniques.

– La caspofungine est utilisée dans le traitement des infections invasives par candida et par *Aspergillus* résistant aux autres traitements. Elle est aussi utilisée de façon empirique en cas de suspicion d'infection fongique en présence de fièvre malgré l'administration d'antibiotiques chez les patients neutropéniques.

Effets indésirables

– Nausées, vomissements, fièvre, bouffées de chaleur, rash, démangeaisons, élévation des enzymes hépatiques.

– Thrombophlébite au site d'injection.

*ANIDULAFUNGINE ACCORD HEALTHCARE**(Accord)*

anidulafungine
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [185 €]

ANIDULAFUNGIN TEVA (Teva)

anidulafungine
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [185 €]

CANCIDAS (MSD)

caspofungine (acétate)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 50 mg U.H. [208 €]
1 x 70 mg U.H. [265 €]

CASPOFUNGINE MYLAN (Mylan)

caspofungine (acétate)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 50 mg U.H. [208 €]
1 x 70 mg U.H. [265 €]

CASPOFUNGIN SANDOZ (Sandoz)

caspofungine (acétate)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 50 mg U.H. [208 €]
1 x 70 mg U.H. [265 €]

ECALTA (Pfizer)

anidulafungine
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [185 €]

11.2.3. DÉRIVÉS AZOLIQUES

Les dérivés azoliques à usage systémique sont discutés ici. Il s'agit du miconazole (un imidazole) et du fluconazole, de l'isavuconazole, de l'itraconazole, du posaconazole et du voriconazole (des triazoles). Pour les dérivés azoliques à usage vaginal (butoconazole, clotrimazole, miconazole et fenticonazole): voir 6.1.1.. Pour les dérivés azoliques à usage cutané (bifonazole, clotrimazole, isoconazole et kétoconazole): voir 15.1.3..

Positionnement

– Voir 11.2.

– Les dérivés azoliques sont actifs contre les levures, les dermatophytes et d'autres champignons, mais ils diffèrent dans leur spectre d'activité. Le fluconazole est particulièrement actif contre *Candida* et les cryptocoques; l'isavuconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole ont un spectre plus large et sont également actifs contre, entre autres, *Aspergillus*.

– Le fluconazole et l'itraconazole peuvent être utilisés dans certaines infections systémiques et dans des infections superficielles résistantes. L'isavuconazole, le posaconazole et le voriconazole ne sont indiqués que dans le traitement d'infections systémiques graves, entre autres à *Aspergillus*.

– *Pityriasis versicolor*: le fluconazole et l'itraconazole sont parfois utilisés mais un traitement local est préférable.

– **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**

- Onychomycoses: le traitement n'est recommandé qu'en cas d'immunosuppression ou de diabète sucré, et peut également être envisagé pour des raisons esthétiques, après confirmation mycologique par microscopie ou culture. Comme premier choix, la BAPCOC opte pour un traitement systémique, et propose comme alternative (mais moins efficace) un traitement local par ciclopirox (voir

15.1.3.). Le traitement local exige une longue durée de traitement; il n'existe pas d'études randomisées comparant le traitement local au traitement systémique. Une réponse cliniquement et esthétiquement satisfaisante n'est observée que chez la moitié des patients traités.

- Premier choix en cas d'onychomycose des pieds: terbinafine *per os*;

- Premier choix en cas d'onychomycose des mains: itraconazole en traitement oral intermittent («thérapie pulsée»)

• Infections à *Candida* et à dermatophytes: un traitement oral par terbinafine ou itraconazole peut être envisagé en cas d'échec du traitement local (voir 15.1.3.).

• Candidose oropharyngée: chez les nourrissons, le muguet est généralement autolimitant après 3 à 8 semaines; le traitement peut raccourcir la durée des symptômes. Le gel oral de miconazole est le premier choix en cas de muguet chez les enfants > 6 mois et en cas de stomatite chez les adultes immunocompétents. La nystatine (voir 11.2.1.) peut parfois être une alternative, en particulier chez les enfants < 6 mois. En cas d'échec thérapeutique, un traitement systémique peut être envisagé (la BAPCOC optant alors pour le fluconazole).

• Candidose vulvovaginale: les dérivés azoliques par voie locale (voir 6.1.1.) ou le fluconazole par voie orale présentent la même efficacité thérapeutique et chez une femme non enceinte, le choix peut se faire en fonction de la préférence de la femme; en cas de grossesse, BAPCOC opte pour un traitement vaginal pendant 7 jours. En cas de candidose vulvovaginale récidivante, aussi bien l'auto-traitement en cas de symptômes que le traitement prophylactique constituent des stratégies appropriées.

Contre-indications

- **Fluconazole: grossesse** (sauf la dose unique en cas de candidose vulvovaginale, voir 6.1.1.); facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

- **Miconazole gel oral: nourrissons de moins de 6 mois; jeunes enfants dont le réflexe de déglutition n'est pas suffisamment développé** [voir *Folia de septembre 2012*].

Effets indésirables

- **Fluconazole, possible aussi avec l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole: allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, (voir Intro.6.2.2.).

- Fluconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, élévation des enzymes hépatiques.

- Isavuconazole: troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, dyspnée, céphalées, hypokaliémies, éruptions cutanées, réactions au site d'injection.

- Itraconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, hépatotoxicité, céphalées, neuropathies, insuffisance cardiaque.

- Miconazole: nausées et vomissements, diarrhée en cas de traitement prolongé. Des cas d'étouffement ont été rapportés lors de l'utilisation du gel oral chez les nourrissons et les jeunes enfants [voir *Folia de septembre 2012*].

- Posaconazole et voriconazole: fièvre, céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, œdème périphérique, troubles hématalogiques, troubles visuels, thromboplébite au site d'injection.

Grossesse et allaitement

- **Le fluconazole est contre-indiqué.** Il est probable que la faible dose unique en cas de candidose vulvovaginale soit sûre, mais par sécurité, elle est déconseillée dans le guide BAPCOC. **Avec des doses élevées de fluconazole (surtout si ≥ 400 mg p.j.), il existe une forte suspicion d'un effet tératogène; des doses supérieures à 150 mg par jour ne sont pas recommandées.**

Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

- Fluconazole (possible aussi pour l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole): risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments qui augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

- Voriconazole: la flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques du voriconazole chez la moitié des patients.

- Le fluconazole est un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur du CYP3A4 et de la Pg-p, et un inducteur du CYP2B6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– L'itraconazole est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le miconazole est un inhibiteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– Le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le voriconazole est un substrat du CYP2C19 et un inhibiteur du CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (zie *Tableau Ic. in Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

– Pour le voriconazole, les concentrations plasmatiques peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre et doivent être surveillées.

– Les comprimés gastro-résistants à base de posaconazole ont une meilleure biodisponibilité que la suspension; des effets indésirables graves ont été rapportés en cas de substitution entre les deux formes sans ajustement posologiques [voir *Folia de décembre 2018*].

Fluconazole

Posol. per os:

- candidose oropharyngée: stomatite chez l'adulte: jour 1: 200 mg en 1 prise; puis 100 mg p.j. en 1 prise pendant 7 à 21 jours selon l'évolution clinique; stomatite à candida atrophique sur prothèse dentaire: 50 mg p.j. en 1 prise pendant 14 jours; muguet chez l'enfant (à partir de 1 mois): 3 mg/kg/j. pendant 7 jours
- candidose œsophagienne: 50 à 100 mg p.j. en 1 prise pendant 14 à 30 jours
- candidose vulvovaginale: 150 mg en une seule fois; traitement prophylactique: traitement initial de l'épisode en cours avec 150 mg toutes les 72 heures (3 doses au total), suivi par 200 mg par semaine en 1 prise pendant 6 mois
- dermatomycose: 150 mg par semaine ou 50 mg p.j. en 1 prise pendant 1 à 6 semaines

DIFLUCAN (Pfizer)

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/ab	⊖	12,29 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/ab	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/ab	⊖	65,78 €
sirop susp. (pdf)			
35 ml 50 mg/5 ml	R/ab	⊖	12,37 €
35 ml 200 mg/5 ml	R/ab	⊖	29,73 €
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	U.H.		[8 €]
1 x 400 mg/200 ml	U.H.		[16 €]

FLUCONAZOL APOTEX (Apotex)

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/ab	⊖	12,29 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/ab	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/ab	⊖	65,78 €

FLUCONAZOLE B. BRAUN (B. Braun)

fluconazole			
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 200 mg/100 ml	U.H.		[81 €]
10 x 400 mg/200 ml	U.H.		[161 €]

FLUCONAZOL EG (EG)

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/ab	⊖	12,19 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,65 €
10 x 200 mg	R/ab	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/ab	⊖	65,78 €

FLUCONAZOLE MYLAN (Mylan)

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/ab	⊖	12,56 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/ab	⊖	30,50 €
20 x 200 mg	R/ab	⊖	68,73 €

FLUCONAZOLE SANDOZ (Sandoz)

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/ab	⊖	12,29 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/ab	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/ab	⊖	65,78 €

FLUCONAZOLE SANDOZ (PI-Pharma)

fluconazole			
gél.			
10 x 200 mg	R/ab	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/ab	⊖	65,78 €
(importation parallèle)			

FLUCONAZOLE TEVA (Teva)

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/ab	⊖	12,29 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/ab	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/ab	⊖	65,78 €

FLUCONAZOL FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi) 

fluconazole			
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 200 mg/100 ml	U.H.		[81 €]
10 x 400 mg/200 ml	U.H.		[161 €]

Isavuconazole
CRESEMBA (Pfizer)

isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)		
gél.		
14 x 100 mg	U.H.	[536 €]
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg	U.H.	[322 €]
(médicament orphelin)		

Itraconazole
Posol.

- candidose oropharyngée: 100 mg p.j. en 1 prise pendant 2 semaines
- candidose vulvovaginale: 2 x 200 mg à 12 heures d'intervalle
- tinea pedis: 400 mg p.j. en 2 prises pendant 1 semaine
- tinea corporis ou cruris: 200 mg p.j. en 1 prise pendant 1 semaine
- onychomycose des mains: thérapie pulsée (au total 2 cycles de traitement):
 - adulte: 1 cycle de traitement = 400 mg p.j. en 2 prises pendant 1 semaine, ensuite 3 semaines sans itraconazole
 - enfant: 1 cycle de traitement = 5 mg/kg/j. en 2 prises pendant 1 semaine, ensuite 3 semaines sans itraconazole

SPORANOX (Janssen-Cilag)

itraconazole		
gél.		
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,49 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	43,32 €
sirop sol.		
150 ml 50 mg/5 ml	R/!b! ⊕	48,80 €

Miconazole
Posol.

- candidose oropharyngée (garder le gel le plus longtemps possible dans la bouche avant d'avaler):
 - muguet chez enfants > 6 mois: 4 applications de 1,25 ml p.j. jusqu'à 1 semaine après disparition des lésions (bien répartir le gel du bout du doigt sur les muqueuses, pas jusqu'au voile du palais)
 - stomatite chez l'adulte: 4 applications de 2,5 ml p.j. jusqu'à 1 semaine après disparition des lésions
- candidose intestinale: 20 mg/kg/j. en 4 prises (max. 1 g = 40 ml de gel p.j.), jusqu'à au moins 1 semaine après disparition des lésions

DAKTARIN (Janssen-Cilag)

miconazole		
gel oromuq.		
40 g 20 mg/1 g	R/b ⊕	7,94 €

ITRACONAZOL APOTEX (Apotex)

itraconazole		
gél.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,47 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,45 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	39,79 €

ITRACONAZOLE EG (EG)

itraconazole		
gél.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,48 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,48 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	43,32 €

ITRACONAZOLE MYLAN (Mylan)

itraconazole		
gél.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,60 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,95 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	20,51 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	43,32 €

ITRACONAZOLE TEVA (Teva)

itraconazole		
gél.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,60 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,49 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	43,32 €

ITRACONAZOL SANDOZ (Sandoz)

itraconazole		
gél.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,60 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,49 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €

Posaconazole
NOXAFIL (MSD)

posaconazole		
compr. gastro-résist.		
24 x 100 mg	R/!b! ⊕	619,64 €
sirop susp.		
105 ml 200 mg/5 ml	R/!b! ⊕	536,86 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 300 mg/16,7 ml	U.H.	[298 €]

Voriconazole
VFEND (Pfizer) ▽

voriconazole		
compr. pellic.		
30 x 50 mg	R/!b! ⊕	170,31 €
28 x 200 mg	R/!b! ⊕	533,73 €
sirop susp. (pdr)		
70 ml 200 mg/5 ml	R/!b! ⊕	309,58 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg	U.H.	[67 €]

VORICONAZOLE ACCORD (Accord) ▽

voriconazole		
compr. pellic.		
30 x 50 mg	R/!b! ⊕	170,31 €
30 x 200 mg	R/!b! ⊕	571,13 €

VORICONAZOLE MYLAN (Mylan) ▽

voriconazole		
compr. pellic.		
30 x 50 mg	R/!b! ⊕	170,31 €
30 x 200 mg	R/!b! ⊕	571,13 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg	U.H.	[67 €]

VORICONAZOLE TEVA (Teva) ▽

voriconazole		
compr. pellic.		
30 x 50 mg	R/ā!b!	⊖ 170,31 €
30 x 200 mg	R/ā!b!	⊖ 571,14 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]	U.H.	[67 €]

VORICONAZOL SANDOZ (Sandoz) ▽

voriconazole		
compr. pellic.		
30 x 50 mg	R/ā!b!	⊖ 170,31 €
30 x 200 mg	R/ā!b!	⊖ 571,14 €

Posol.

- candida et tinea pedis, corporis, cruris: 250 mg p.j. en 1 prise pendant 2 semaines
- onychomycose des pieds:
 - adulte: 250 mg p.j. en 1 prise pendant 12 semaines
 - enfant < 20 kg: 62,5 mg (1/4 compr.) p.j. pendant 12 semaines
 - enfant 20-40 kg: 125 mg (1/2 compr.) p.j. pendant 12 semaines

11.2.4. TERBINAFINE

Positionnement

– Voir 11.2.

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

- Onychomycoses: voir 11.2.3. La terbinafine *per os* est le premier choix dans l'onychomycose des pieds.
- Infections à *Candida* et à dermatophytes: un traitement oral par terbinafine ou itraconazole peut être envisagé en cas d'échec du traitement local (voir 15.1.3.).

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, rash.
- Élévation des enzymes hépatiques, atteintes hépatiques graves: rare.
- Réactions cutanées sévères allant de la pustulose exanthématique au syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Suspicion d'un risque d'agranulocytose.

Interactions

– La terbinafine est un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

LAMISIL (Novartis Pharma) ŪŪ

terbinafine (chlorhydrate)		
compr. (séc.)		
14 x 250 mg	R/b	⊖ 19,82 €
56 x 250 mg	R/b	⊖ 40,98 €

TERBINAFIN AB (Aurobindo) ŪŪ

terbinafine (chlorhydrate)		
compr. (séc.)		
14 x 250 mg	R/b	⊖ 19,20 €
56 x 250 mg	R/b	⊖ 37,80 €
98 x 250 mg	R/b	⊖ 76,60 €

TERBINAFINE EG (EG) ŪŪ

terbinafine (chlorhydrate)		
compr. (séc.)		
14 x 250 mg	R/b	⊖ 19,20 €
56 x 250 mg	R/b	⊖ 40,98 €
98 x 250 mg	R/b	⊖ 79,80 €

TERBINAFINE MYLAN (Mylan) ŪŪ

terbinafine (chlorhydrate)		
compr. (séc.)		
14 x 250 mg	R/b	⊖ 19,43 €
56 x 250 mg	R/b	⊖ 40,98 €
98 x 250 mg	R/b	⊖ 79,81 €

TERBINAFINE SANDOZ (Sandoz) ŪŪ

terbinafine (chlorhydrate)		
compr. (séc.)		
14 x 250 mg	R/b	⊖ 19,20 €
28 x 250 mg	R/b	⊖ 27,97 €
56 x 250 mg	R/b	⊖ 40,98 €
98 x 250 mg	R/b	⊖ 79,67 €

TERBINAFINE TEVA (Teva) ŪŪ

terbinafine (chlorhydrate)		
compr. (séc.)		
14 x 250 mg	R/b	⊖ 19,82 €
56 x 250 mg	R/b	⊖ 40,98 €
98 x 250 mg	R/b	⊖ 79,81 €

11.3. Antiparasitaires

11.3.1. ANTHELMINTHIQUES

Positionnement

– Mébendazole

- Traitement de premier choix des infestations par des nématodes (vers ronds) tels que *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* (syn. oxyure), *Trichuris trichiura* (trichocéphale), et *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus* (ankylostomes).

- Le mébendazole n'est pas une option thérapeutique en cas d'infestations par des cestodes (*Taenia*) même si cette indication figure dans le RCP.

– Niclosamide

- Traitement de premier choix des infections intestinales causées par des cestodes, tels que *Taenia saginata* (ténia du bœuf).

– Certains anthelminthiques nécessaires au traitement des helminthiases tropicales (échinococcose, schistosomiase, strongyloïdose, filariose) ne sont pas commercialisés en Belgique.

Indications (synthèse du RCP)

– Mébendazole: infections gastro-intestinales causées par des nématodes et des cestodes (mais voir la rubrique «Positionnement» concernant les cestodes).

– Niclosamide: infections intestinales causées par des cestodes, notamment du genre *Taenia*.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux.

Précautions particulières

– Mébendazole: en cas d'oxyurose (*Enterobius vermicularis*), le traitement médicamenteux ne détruit pas les œufs qui sont localisés en dehors du corps, p.ex. sous les ongles; il convient dès lors d'administrer encore 100 mg de mébendazole après deux semaines. En cas d'infestation récidivante, les personnes de l'entourage immédiat doivent aussi être traitées.

– Niclosamide: éviter la prise d'alcool pendant le traitement (risque d'effets indésirables gastro-intestinaux par augmentation de l'absorption). Les comprimés doivent être dissous dans de l'eau ou être mâchés.

Mébendazole

Posol.

– *Enterobius vermicularis* (oxyurose): adulte et enfant à partir de 2 ans: 100 mg en 1 prise, et après 14 j, à nouveau 100 mg. Si nécessaire, répéter le traitement complet après 14 jours

– *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* et *Trichuris trichiura*: 200 mg p.j. en 2 prises pendant 3 jours. En présence de signes d'infestation après 3 semaines, répéter le traitement

VERMOX (Johnson & Johnson Consumer)

mébendazole compr. (séc.)	
6 x 100 mg	6,77 €
sirop susp.	
30 ml 100 mg/5 ml	7,11 €

VERMOX (Impexeco)

mébendazole compr. (séc.)	
6 x 100 mg	5,95 €
(importation parallèle)	

Niclosamide

Posol. Taenia saginata, Taenia solium et quelques autres cestodes:

– adulte et enfant > 6 ans: 2 g en une seule fois

– enfant 2 à 6 ans: 1 g en une seule fois

– enfant < 2 ans: 500 mg en une seule fois

YOMESAN (Bayer)

niclosamide compr. sol. (séc.)	
4 x 500 mg	6,29 €

11.3.2. ANTIPALUDÉENS

Positionnement

– *Plasmodium falciparum* est le plus répandu et le plus pathogène. La résistance de *Plasmodium falciparum* à plusieurs antipaludéens continue d'augmenter. La chimioprophylaxie réduit très fortement le risque de paludisme à *P. falciparum*, même les formes sévères, mais ne confère pas de protection complète.

– Les accès de paludisme provoqués par *Plasmodium non falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*) sont en général moins graves. La chimioprophylaxie ne cible pas ces espèces: en effet, elle n'empêche pas la formation des formes hépatiques quiescentes (hypnozoïtes) de *P. vivax* et *P. ovale*.

Tableau 11b. Médicaments utilisés dans la prévention de la malaria^a

	Durée de traitement	Adulte	Enfant
Association fixe atovaquone + proguanil	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 1 semaine après avoir quitté la région endémique ^b	1 compr. par jour (au cours du repas)	par jour (au cours du repas): <ul style="list-style-type: none"> • 5-8 kg: ½ compr. Junior • 8-10 kg: ¾ compr. Junior • 11-20 kg: ¼ compr. pour adulte ou 1 compr. Junior • 21-30 kg: ½ compr. pour adulte ou 2 compr. Junior • 31-40 kg: ¾ compr. pour adulte ou 3 compr. Junior
Doxycycline	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique	100 mg par jour en une prise (contre-indiqué le 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres de la grossesse; emploi pendant le 1^{er} trimestre seulement pour raison impérieuse)	<ul style="list-style-type: none"> • < 8 ans: contre-indiqué • ≥ 8 ans: 1,5 mg/kg (max. 100 mg) par jour en une prise
Méfloquine ^c	à partir de 2 à 4 semaines avant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique ^d	250 mg par semaine en une prise	4 à 5 mg/kg par semaine en une prise (préparation magistrale à base de la spécialité Lariam®) ou diviser le comprimé: <ul style="list-style-type: none"> • 5-10 kg: 1/8 compr.; • 11-20 kg: 1/4 compr.; • 21-30 kg: 1/2 compr.; • 31-45 kg: 3/4 compr.; • > 45 kg: 1 compr.

^a Pour la carte mondiale de la malaria de 2019 du Groupe d'Etude Scientifique de la Médecine des Voyages, voir <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/MalariaWorld2019.jpg>

^b Si la prise de l'association atovaquone + proguanil ne débute que durant le séjour dans une région où la malaria est endémique ou si la prise a été interrompue, il convient de continuer à la prendre jusqu'à 4 semaines (et non pas 7 jours) après avoir quitté la région endémique.

^c Résistance importante dans certaines régions de l'Asie du Sud-Est. Depuis 2014, une «carte de surveillance du patient» doit être transmise à tout patient prenant de la méfloquine. Les coordonnées du médecin s'y retrouvent également, utiles en cas d'effets indésirables.

^d Cette recommandation a pour objectif de détecter les effets indésirables de la méfloquine et d'atteindre des taux plasmatiques suffisants. Si ce délai de 2 à 4 semaines n'est plus possible, le traitement doit quand même être débuté le plus rapidement possible. Au besoin, la méfloquine peut être prise à raison d'1 comprimé par jour pendant les trois jours précédant le départ, puis 1 comprimé par semaine.

– Une infection à *Plasmodium knowlesi* peut provoquer des accès graves.

– En cas de **fièvre au retour d'une zone à risque** (jusqu'à 3 mois après), il faut penser à la malaria, avec un test de malaria dans les 24 heures.

– Seules les grandes lignes de la prévention et du traitement du paludisme sont évoquées ici; la posologie pour le traitement n'est pas mentionnée. Pour un traitement, il faut d'abord s'adresser à un service spécialisé, p.ex. l'Institut de Médecine Tropicale ou les services de maladies infectieuses.

11.3.2.1. Prévention de la malaria

Positionnement

– Voir 11.3.2., *Folia de mai 2019* et www.wanda.be.

– La prévention consiste toujours à prendre des mesures visant à réduire ou à supprimer le contact avec les anophèles (vêtements couvrants, moustiquaire, répulsifs après le coucher du soleil; concernant les répulsifs, voir *Folia de mai 2019*).

– La décision de compléter éventuellement ces mesures préventives du paludisme par une chimioprophylaxie et le choix du médicament doivent être pris en fonction de chaque voyageur individuel (présence éventuelle de facteurs de risque de complications du paludisme; conditions de voyage éventuellement risquées), en tenant compte bien entendu de facteurs tels que le pays et la région de destination [voir www.wanda.be > pays].

– Chimioprophylaxie de la malaria: on utilise la méfloquine, la doxycycline (voir 11.1.3.) et l'association atovaquone + proguanil. La méfloquine est de moins en moins utilisée en raison de ses effets indésirables potentiellement graves. La (hydroxy)chloroquine n'est plus utilisée en prévention de la malaria. Le *Tableau 11b. dans 11.3.2.1.* indique la posologie et la durée du traitement des différents médicaments utilisés dans la prévention de la malaria.

Grossesse et allaitement

– Voir *Folia de mai 2019*

– La chimioprophylaxie chez les femmes enceintes ou allaitantes mérite une attention particulière. Un avis actualisé et individualisé peut être obtenu à l'Institut de Médecine Tropicale ou auprès des services de maladies infectieuses.

– Grossesse

- Pour la méfloquine et pour l'atovaquone + proguanil, les données

n'indiquent pas un risque accru de malformations chez l'enfant.

• **La doxycycline est contre-indiquée pendant le 2^e et le 3^e trimestre de la grossesse (voir 11.1.3.);** l'utilisation pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse est acceptable en cas d'urgence ou en l'absence d'alternative.

• Le traitement de la malaria chez la femme enceinte nécessite une hospitalisation urgente.

– Allaitement: la doxycycline (du moins utilisation à court terme, c.-à-d. < 3 semaines) peut être utilisée. Les données avec la méfloquine sont limitées. Il n'y a pas de données avec l'atovaquone + le proguanil (d'après certaines sources à n'utiliser que lorsque l'enfant allaité pèse 5 kg ou plus). L'utilisation par la mère d'une prophylaxie médicamenteuse contre la malaria ne protège pas l'enfant allaité.

11.3.2.1.1. Association atovaquone + proguanil

Positionnement

– Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.

– L'association atovaquone + proguanil peut être utilisée partout en chimioprophylaxie, même dans les régions qui connaissent une résistance à la chloroquine ou à la méfloquine.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux.
– Rash, perte de cheveux et ulcérations buccales: rare.

Grossesse et allaitement

– Voir 11.3.2.1.

Interactions

– Le proguanil est un substrat du CYP2C19 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

– Atovaquone + proguanil: à prendre avec de la nourriture pour obtenir une bonne absorption.

Posol. prévention de la malaria:
voir *Tableau 11b. dans 11.3.2.1.*

ATOVAQUONE / PROGUANIL EG (EG) Ⓢ

atovaquone 250 mg		
proguanil, chlorhydrate 100 mg		
compr. pellic.		
12	R/	20,50 €
24	R/	41,00 €
48	R/	73,50 €

ATOVAQUONE / PROGUANIL MYLAN (Mylan) Q₁D

atovaquone 250 mg proguanil, chlorhydrate 100 mg compr. pellic.			
12	R/		21,03 €
24	R/		41,24 €
48	R/		73,92 €

ATOVAQUONE / PROGUANIL TEVA (Teva) Q₁D

atovaquone 62,5 mg proguanil, chlorhydrate 25 mg compr. pellic.			
12	R/		16,04 €
atovaquone 250 mg proguanil, chlorhydrate 100 mg compr. pellic.			
12	R/		25,72 €
24	R/		41,19 €

MALARONE (GSK) Q₁D

atovaquone 62,5 mg proguanil, chlorhydrate 25 mg compr. pellic. Junior			
12	R/		18,48 €
atovaquone 250 mg proguanil, chlorhydrate 100 mg compr. pellic.			
12	R/		30,90 €

11.3.2.1.2. Méfloquine**Positionnement**

- Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.
- La méfloquine est de moins en moins utilisée en raison de ses effets indésirables potentiellement graves. Une résistance importante est observée dans certaines régions, notamment en Asie du Sud-est.

Contre-indications

- Epilepsie, troubles psychiques.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, palpitations, céphalées, vertiges, acouphènes.
- Troubles psychiques (insomnie, cauchemars, anxiété allant jusqu'à de la confusion et des hallucinations). Pour les détecter, il est recommandé, particulièrement lors d'une première utilisation, de débiter la prise de méfloquine au moins 2 semaines avant le départ, de préférence 3 semaines.

Grossesse et allaitement

- Voir 11.3.2.1.

Interactions

- La méfloquine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Prudence en cas d'arythmies.
- Depuis 2014, une «carte de surveillance du patient» doit être transmise à tout patient prenant de la méfloquine.

Les coordonnées du médecin traitant s'y retrouvent également, utiles en cas d'effets indésirables (voir <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Lariam%20patient%20FR.pdf>).

Posol. prévention de la malaria:
voir Tableau 11b. dans 11.3.2.1.

LARIAM (Eurocept) ∇

méfloquine (chlorhydrate) compr. (séc. en 4)			
8 x 250 mg	R/		34,74 €

11.3.2.1.3. Doxycycline**Positionnement**

- Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.
- La doxycycline est parfois utilisée en chimioprophylaxie pour les longs voyages; la doxycycline est moins chère que les alternatives (atovaquone/proguanil et méfloquine). Les spécialités de doxycycline sont reprises au point 11.1.3.

Contre-indications

- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

Effets indésirables

- Voir 11.1.3. (entre autres phototoxicité).

Grossesse et allaitement

- Voir 11.1.3. et 11.3.2.1.

Posologie

- Voir Tableau 11b. dans 11.3.2.1.

11.3.2.2. Traitement de la malaria**Positionnement**

- Voir 11.3.2. Pour tout traitement de la malaria, l'avis d'un service spécialisé est souhaitable, par exemple l'Institut de Médecine Tropicale ou les services de maladies infectieuses.
- Pour le traitement de la malaria, on utilise les associations artéméthér + luméfántrine ou pipéraquline + artémimol (syn. dihydroartémisinine), ou atovaquone + proguanil (voir 11.3.2.1.1.) ou la quinine. La méfloquine n'est plus utilisée dans le traitement de la malaria en raison des effets indésirables fréquents et de la résistance croissante de *Plasmodium falciparum*.
- Les associations fixes artéméthér + luméfántrine et pipéraquline + artémimol (syn. dihydroartémisinine) constituent le traitement préférentiel dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* et autres espèces de *Plasmodium*. Ces associations ne sont pas adaptées à la prévention du

paludisme. L'association atovaquone + proguanil est une bonne alternative si les médicaments susmentionnés ne sont pas disponibles ou sont contre-indiqués.

– Le traitement du paludisme sévère est une urgence et nécessite un traitement en milieu hospitalier.

Contre-indications

– Voir 11.3.2.1.

– Artéméther + luméfántrine et pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine): facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

– Voir 11.3.2.1.

– Dérivés de l'artémisinine: troubles digestifs et neurologiques.

– **L'association artéméther + luméfántrine et surtout l'association pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine): allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.).

Grossesse et allaitement

– Voir 11.3.2.1.

Interactions

– Les associations artéméther + luméfántrine et pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine): risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– L'artéméther et la luméfántrine sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Associations

EURARTESIM (Sigma-tau) ▽

pipéraquline, tétraphosphate 320 mg arténimol 40 mg compr. pellic. (séc.) 12 (pas pour la prévention)	R/	52,60 €
---	----	---------

RIAMET (Novartis Pharma)

artéméther 20 mg luméfántrine 120 mg compr. 24 (pas pour la prévention)	R/	38,05 €
---	----	---------

11.3.3. DÉRIVÉS DU NITRO-IMIDAZOLE

Positionnement

– Le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole sont surtout utilisés comme antiprotozoaires contre *Giardia intesti-*

nalis (lamblia) et contre *Trichomonas vaginalis* (contre lequel le partenaire doit aussi être traité).

– Le métronidazole et le tinidazole sont actifs contre *Gardnerella vaginalis* dans la vaginose bactérienne (voir 6.1.2.).

– Le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole sont aussi utilisés comme antiprotozoaires, contre *Entamoeba histolytica* (traitement de courte durée en cas de dysenterie amibienne, traitement de plus longue durée en cas d'abcès amibien hépatique, toujours suivi d'un traitement par la paromomycine, un amoebicide de contact, voir 11.1.9.).

– Le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole sont aussi actifs contre les germes anaérobies stricts (y compris *Bacteroides fragilis*).

– Le métronidazole est également utilisé dans le traitement des formes moins graves de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile* [voir Folia de février 2016].

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)

• Infections urogénitales

- Traitement empirique de la *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxone (dose unique de 500 mg i.m.) + doxycycline (200 mg p.j. en 2 prises pendant 14 jours) + métronidazole (1,5 g p.j. en 3 prises pendant 14 jours).

- Traitement étiologique de la PID à *Chlamydia* et de la PID à gonocoques (ou en cas de forte suspicion): métronidazole, toujours en combinaison avec d'autres antibiotiques.

- Vulvo-vaginite aiguë: vaginose bactérienne: le métronidazole *per os* constitue l'une des options (voir 6.1.2.).

- Vulvo-vaginite aiguë: *Trichomonas vaginalis*: métronidazole *per os* ou tinidazole *per os*.

• Éradication d'*Helicobacter pylori*: le métronidazole fait partie des schémas thérapeutiques (voir 3.1.).

• Morsures de chats, de chiens ou d'humains: chez les adultes présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée lorsqu'une antibiothérapie est indiquée (voir 11.1.1.3.): métronidazole, en combinaison avec la doxycycline.

Grossesse et allaitement

– Grossesse: les données sur le métronidazole sont nombreuses et rassurantes. Il n'existe pas de données sur le tinidazole chez l'humain, et son utilisation pendant la grossesse est déconseillée dans le guide BAPCOC.

Effets indésirables

- Nausées, céphalées, vertiges.
- Goût métallique.
- Neuropathie périphérique après un usage prolongé: rare.

Interactions

- Effet de type disulfirame en cas d'association avec l'alcool.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Le tinidazole est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Métronidazole*Posol, per os:*

- *Pelvic inflammatory disease*: 1,5 g p.j. en 3 prises pendant 14 jours, en combinaison avec d'autres antibiotiques
- *Trichomonas vaginalis*: 2 x 500 mg p.j. pendant 7 jours
- giardiase: 2 g p.j. en 1 prise pendant 3 jours ou 1 g p.j. en 2 prises pendant 7 à 10 jours
- germes anaérobies: 1,5 g p.j. en 3 prises pendant 7 jours
- vaginose bactérienne: 2 x 500 mg p.j. pendant 7 jours (même dose en cas d'utilisation en période de grossesse)
- éradication d'*H. pylori*: voir 3.1.
- morsures chez l'adulte: 1,5 g p.j. en 3 prises pendant 5 jours (prophylaxie) ou 7 jours (infection) (en combinaison avec la doxycycline)

FLAGYL (Sanofi Belgium)

métronidazole compr. pellic. 20 x 500 mg	R/b O	7,05 €
sol. perf. i.v. [sac] 1 x 500 mg/100 ml	U.H.	[2 €]
1 x 1,5 g/300 ml	U.H.	[6 €]

METRONIDAZOLE B. BRAUN (B. Braun)

métronidazole sol. perf. i.v. [flac.] 20 x 500 mg/100 ml	U.H.	[51 €]
--	------	--------

Ornidazole*Posol, per os:*

- *Trichomonas vaginalis*: 1,5 g en une seule fois
- giardiase: 1 ou 1,5 g p.j. en 1 prise, pendant 1 ou 2 jours

TIBERAL (SERB)

ornidazole compr. pellic. 3 x 500 mg	R/b O	7,09 €
10 x 500 mg	R/b O	11,43 €
sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 1 x 1 g/6 ml	U.H.	[9 €]

Tinidazole*Posol.*

- *Trichomonas vaginalis* et giardiase: 2 g en une seule fois
- vaginose bactérienne: 2 g p.j. en 1 prise pendant 1 ou 2 jours

FASIGYN (Pfizer)

tinidazole compr. pellic. 4 x 500 mg	R/b O	7,99 €
--	-------	--------

11.3.4. ATOVAQUONE ET PENTAMIDINE**Positionnement**

- Ces médicaments sont utilisés dans la prévention (pentamidine en aérosol) et dans le traitement (atovaquone par voie orale et pentamidine en intraveineux ou intramusculaire) de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (appelé antérieurement *Pneumocystis carinii*) en cas de résistance ou de contre-indication au co-trimoxazole.
- L'atovaquone est utilisée en association au proguanil dans la prévention et le traitement du paludisme (voir 11.3.2.).
- L'atovaquone est parfois utilisée dans l'encéphalite toxoplasmique (*Toxoplasma gondii*) chez les patients infectés par le VIH.
- La pentamidine est utilisée dans certaines formes de maladie du sommeil et dans la leishmaniose.

Contre-indications

- Pentamidine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

- Atovaquone: nausées, rash.
- **Pentamidine: allongement de l'intervalle QT avec un risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.), pancréatite, hyperglycémie et hypoglycémie, néphrotoxicité, hypocalcémie.

Interactions

- Pentamidine
 - Risque accru d'hypocalcémie en cas d'association au foscarnet.
 - Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
 - La pentamidine est un substrat du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

PENTACARINAT (Sanofi Belgium)

pentamidine, iséthionate
 sol. inj./perf./inhal. nébul. (pdr) i.m./i.v./inhal. [flac.]
 5 x 300 mg R/a O 103,88 €

WELLVONE (GSK)

atovaquone
 sirop susp.
 226 ml 750 mg/5 ml R/ 352,88 €

11.3.5. PYRIMÉTHAMINE**Positionnement**

– La pyriméthamine associée à un sulfamidé, est utilisée dans le traitement

de la toxoplasmose symptomatique, également pendant la grossesse. L'administration d'acide folinique à raison de 15 mg par jour est recommandée pendant le traitement.
 – La pyriméthamine n'a plus de place dans la prévention de la malaria.

Effets indésirables

– Dépression médullaire.

DARAPRIM (GSK)

pyriméthamine
 compr. (séc.)
 30 x 25 mg R/ 4,46 €

11.4. Antiviraux

11.4.1. MÉDICAMENTS CONTRE LES VIRUS HERPÉTIQUES

Positionnement

- Aciclovir et valaciclovir
 - L'aciclovir et sa prodrogue, le valaciclovir, sont actifs contre les virus herpès simplex de type I et II, et contre le virus varicella-zoster. Ils ont la même efficacité dans le traitement des affections provoquées par ces virus; le valaciclovir a une meilleure biodisponibilité.
 - Dans l'herpès zoster (zona), ces médicaments n'ont pas d'effet sur la douleur pendant la phase éruptive, ni en cas d'administration dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions cutanées. L'administration dans les 72 heures a toutefois un effet limité sur la douleur des premières semaines qui suivent la disparition des lésions cutanées, et peut-être sur la durée de la névralgie postherpétique. Ce traitement est surtout recommandé chez les personnes âgées ainsi que chez les personnes immunodéprimées chez lesquelles l'aciclovir est souvent administré par voie intraveineuse.
 - Un traitement systémique est indispensable en cas de zona ophtalmique.
 - Un traitement systémique au moment de l'accès aigu d'herpès labial ou d'herpès génital n'a qu'un effet limité (sauf chez les personnes immunodéprimées), même lorsqu'il est instauré très tôt, et n'influence pas l'incidence des récurrences ultérieures. En cas d'herpès génital grave récidivant, on peut opter pour un traitement préventif chronique par voie orale.
 - Dans l'herpès labial, il n'y a pratiquement aucune différence d'effet entre le traitement local (*voir 15.1.4.*) ou oral. Dans l'herpès génital, un traitement local est à déconseiller.
 - Dans la varicelle, ces médicaments ne sont utilisés qu'en cas de risque élevé de complications (encéphalite, pneumonie), c.-à-d. surtout chez les personnes immunodéprimées.
 - **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**
 - Herpès labial: *valaciclovir per os*: place très limitée dans le traitement; à n'envisager, en prévention de récurrences, que chez les

patients immunodéprimés ou présentant des récurrences très fréquentes et sévères.

- Varicelle: un traitement antiviral est rarement indiqué.
- Herpès zoster (zona): *aciclovir per os* ou *aciclovir per os*: en particulier chez les patients immunodéprimés et en cas de zona ophtalmique.
- Herpès génital: *valaciclovir per os* ou *aciclovir per os*. À instaurer systématiquement en cas de primo-infection, et à envisager en cas de récurrence. En cas de récurrences très fréquentes (au moins 6 par an), un traitement prophylactique à long terme est possible (seul l'aciclovir étant remboursé dans ce cas-là, et ce à partir de 6 récurrences par an). Chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés, il est recommandé de se concerter avec un spécialiste.
- Foscarnet, ganciclovir et valganciclovir: en raison de leur toxicité, ils sont réservés au traitement des infections graves à cytomégalovirus (p.ex. lésion organique à cytomégalovirus) chez les patients immunodéprimés. Le cidofovir n'est utilisé que dans la rétinite à cytomégalovirus.
- Brivudine: proposée dans le traitement précoce du zona chez les patients immunocompétents; sa place en prévention des douleurs postherpétiques est incertaine.

Effets indésirables

- Aciclovir, valaciclovir et brivudine
 - Troubles gastro-intestinaux.
 - Effets centraux (céphalées, confusion, convulsions, ...).
 - Détérioration de la fonction rénale (importance d'une bonne hydratation).
 - En cas d'administration intraveineuse: réactions au site d'injection pouvant être graves en cas d'extravasation.
- Foscarnet, ganciclovir et valganciclovir: effets indésirables graves, entre autres néphrotoxicité, troubles hématologiques; foscarnet: aussi hypocalcémie aiguë.
- Ganciclovir et valganciclovir: suspicion d'inhibition de la spermatogenèse.

Grossesse et allaitement

- Le ganciclovir et le valganciclovir sont déconseillés pendant la grossesse en

raison d'un effet tératogène et d'une toxicité embryonnaire chez l'animal; les données chez l'homme ne sont pas claires.

– En ce qui concerne l'usage du ganciclovir ou du valganciclovir pour la prévention ou le traitement de l'infection fœtale par le cytomégalovirus (CMV), il n'existe pratiquement pas de données; cette indication ne figure pas dans le RCP.

Interactions

– Brivudine: augmentation de la toxicité des analogues de la pyrimidine tel le fluorouracil, pouvant aller jusqu'à des réactions fatales.

– Foscarnet: risque accru d'hypocalcémie en cas d'association à la pentamidine.

Aciclovir

Posol, per os:

- herpès génital:

- primo-infection: 1 g p.j. en 5 prises pendant 5-10 jours, ou 1,2 g p.j. en 3 prises pendant 5-10 jours
 - auto-traitement en cas de récurrence (dans les 24 h suivant l'apparition des symptômes): 1 g p.j. en 5 prises pendant 3 jours, ou 2,4 g p.j. en 3 prises pendant 2 jours
 - traitement prophylactique continu en cas de récurrences fréquentes (> 6/an): 800 mg p.j. en 2 prises, à évaluer annuellement
- herpès zoster (zona): 4 g p.j. en 5 prises pendant 1 semaine

ACICLOVIR EG (EG)

aciclovir compr.			
25 x 200 mg	R/ a! b! ⊖		11,67 €
compr. (séc.)			
35 x 800 mg	R/ a! b! ⊖		20,15 €

ACICLOVIR HOSPIRA (Hospira)

aciclovir (sodium) sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
5 x 250 mg/10 ml	U.H.		[26 €]
5 x 500 mg/20 ml	U.H.		[53 €]
1 x 1 g/40 ml	U.H.		[21 €]

ACICLOVIR SANDOZ (Sandoz)

aciclovir compr.			
25 x 200 mg	R/ a! b! ⊖		11,67 €
35 x 800 mg	R/ a! b! ⊖		20,15 €

ZOVIRAX (GSK)

aciclovir compr.			
25 x 200 mg	R/ a! b! ⊖		12,09 €
35 x 800 mg	R/ a! b! ⊖		21,04 €
sirop susp.			
100 ml 400 mg/5 ml	R/ a! b! ⊖		19,68 €
aciclovir (sodium) sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]			
5 x 250 mg	U.H.		[16 €]

Brivudine

Posol, herpès zoster (zona): 125 mg p.j. en 1 prise pendant 1 semaine

ZERPEX (Menarini) ▽

brivudine compr.			
7 x 125 mg	R/		91,14 €

ZONAVIR (Menarini) ▽

brivudine compr.			
7 x 125 mg	R/		82,39 €

Foscarnet

FOSCAVIR (Clinigen) Ⓢ

foscarnet, trisodium sol. perf. i.v. [flac.]			
250 ml 24 mg/1 ml	U.H.		[198 €]

Ganciclovir

CYMEVENE (Eurocept) Ⓢ

ganciclovir (sodium) sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 500 mg	U.H.		[24 €]

Valaciclovir

Posol.

- herpès labial:

- poussée aiguë: 2 x 2 g pendant 1 jour
- prévention de récurrences: 500 mg p.j. en 1 prise, à réévaluer systématiquement après 6 mois

- herpès génital:

- primo-infection: 1 g p.j. en 2 prises pendant 5 à 10 jours
 - auto-traitement en cas de récurrence (dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes): 1 g p.j. en 2 prises pendant 3 jours
 - traitement prophylactique continu en cas de récurrences fréquentes (> 6/an): 500 mg p.j. en 1 prise (si < 10 récurrences/an), à réévaluer annuellement; 1 g p.j. en 1 prise (si > 10 récurrences/an), à réévaluer annuellement
- herpès zoster (zona): 3 g p.j. en 3 prises pendant 1 semaine

VALACICLOVIR APOTEX (Aptex) Ⓢ


valaciclovir (chlorhydrate) compr. pellic.			
10 x 500 mg	R/		17,99 €
42 x 500 mg	R/ b! ⊖		24,91 €

VALACICLOVIR SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

valaciclovir (chlorhydrate) compr. pellic.			
42 x 500 mg	R/ b! ⊖		26,11 €

ZELITREX (GSK) Ⓢ

valaciclovir (chlorhydrate) compr. pellic.			
10 x 500 mg	R/		39,17 €
42 x 500 mg	R/ b! ⊖		53,96 €

ValganciclovirVALCYTE (Roche) 

valganciclovir (chlorhydrate)
compr. pellic.
60 x 450 mg R/a!b! € 579,84 €

VALGANCICLOVIR SANDOZ (Sandoz) 

valganciclovir (chlorhydrate)
compr. pellic.
90 x 450 mg R/a!b! € 844,33 €

11.4.2. MÉDICAMENTS CONTRE DES VIRUS RESPIRATOIRES**Positionnement**

– La place de l'oséltamivir dans la grippe saisonnière et dans les gripes pandémiques est très limitée [voir *Folia d'août 2019*]. Il ne remplace en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à risque (voir 12.1.1.5.).

- L'oséltamivir est utilisé par voie orale dans le traitement de l'infection due aux virus influenza A et B. Le traitement permet de raccourcir les symptômes principaux de l'influenza de 1 jour tout au plus et ce chez les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Il n'est pas prouvé si l'oséltamivir a une influence sur les complications et la mortalité dues à l'influenza et sur la propagation du virus.

- L'oséltamivir est aussi parfois utilisé dans la prévention de l'infection due aux virus influenza A et B: pour être efficace en prophylaxie, il doit être pris pendant toute la durée de contact avec un patient atteint par l'influenza. La faible dose utilisée en prophylaxie induit rapidement une résistance; c'est pourquoi l'usage prophylactique doit être fortement restreint.

– Le palivizumab contient des anticorps monoclonaux contre le virus respiratoire syncytial (VRS). Il est utilisé dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures par ce virus, et ce chez les prématurés et les enfants de moins de 2 ans avec un risque élevé (détresse chronique en oxygène, cardiopathie congénitale grave), lors de la période à risque de VRS (première dose de préférence avant le mois de novembre, ensuite une fois par mois; maximum 5 doses).

Effets indésirables

– Oséltamivir: nausées, vomissements, douleurs abdominales, bronchite, insomnie, vertiges; rarement rash et réactions allergiques; chez les jeunes, des problèmes psychiques sont décrits.

– Palivizumab: fièvre, diarrhée, réactions au site d'injection, nervosité, rash; rarement: réactions allergiques.

Interactions

– L'oséltamivir est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

OséltamivirTAMIFLU (Roche) 

oséltamivir (phosphate)		
gél.		
10 x 30 mg	R/	16,09 €
10 x 45 mg	R/	29,49 €
10 x 75 mg	R/	29,49 €

Posol.

- traitement: 150 mg p.j. en 2 prises pendant 5 jours
- prévention: 75 mg p.j. en 1 prise pendant 10 jours ou plus

Palivizumab

SYNAGIS (AbbVie)

palivizumab (biosynthétique)		
sol. inj. i.m. [flac.]		
1 x 50 mg/0,5 ml	U.H.	[505 €]
1 x 100 mg/1 ml	U.H.	[839 €]

11.4.3. ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH

Il s'agit d'inhibiteurs de la transcriptase inverse (inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs nucléotidiques et inhibiteurs non nucléosidiques), d'inhibiteurs de la protéase virale, d'inhibiteurs d'entrée et d'inhibiteurs d'intégrase.

Positionnement

– Etant donné que le virus VIH devient rapidement résistant en cas de monothérapie, ces médicaments sont toujours débutés en association. Une observance rigoureuse du traitement est indispensable pour limiter l'apparition de résistances.

– Le traitement comprend généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur d'intégrase, ou parfois un inhibiteur de la protéase virale ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse comme alternative à l'inhibiteur d'intégrase (cART: *combination AntiRetroviral Therapy*). En cas de résistance, il convient de rechercher l'association optimale de plusieurs principes actifs. Un traitement adéquat permet de bloquer la réplication virale, de rétablir l'immunité, de diminuer fortement les infections opportunistes, d'offrir une meilleure espérance de vie et de diminuer fortement la transmission, mais il n'entraîne pas l'éradication du virus.

– Un traitement prophylactique est recommandé en cas d'exposition accidentelle au VIH (p.ex. piqûre accidentelle, rapport sexuel); il doit être adapté en fonction du risque de contamination. Le traitement prophylactique doit être instauré dans les 72 heures suivant l'exposition, en concertation avec un centre spécialisé.

– Prévention de l'infection à VIH chez les personnes à haut risque d'infection à VIH: prise préventive d'inhibiteurs du VIH (en particulier Truvada®), la «prophylaxie pré-exposition (PrEP)» [voir *Folia d'août 2018*].

– Un certain nombre d'antirétroviraux est aussi utilisé dans des infections chroniques qui ne sont pas dues à des rétrovirus (telle l'hépatite B chronique, voir 11.4.4.).

– Les associations d'antiviraux permettant une seule prise journalière améliorent l'observance du traitement.

Grossesse et allaitement

– Le traitement des femmes enceintes infectées par le VIH diminue fortement le risque d'infection chez le fœtus.

– Il est déconseillé aux femmes infectées par le virus VIH d'allaiter en raison du risque de transmission du virus VIH, même lorsque la femme est sous traitement.

Interactions

– **Des interactions importantes ont été décrites, aussi bien entre les différents antirétroviraux qu'entre les antirétroviraux et d'autres médicaments, notamment les antagonistes de la vitamine K (diminution ou augmentation de l'effet). Il est nécessaire de consulter des sources d'informations détaillées,** voir p.ex. www.hiv-druginteractions.org et *Tableau 1c. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.*

11.4.3.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Il s'agit des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

11.4.3.1.1. Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse

Le ténofovir est le seul inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Il est utilisé sous la forme de la prodrogue ténofovir disoproxil dans les infections par le VIH (toujours en association) et

dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). La prodrogue ténofovir alafénamide est seulement utilisée dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). Ces prodrogues sont abordées dans le chapitre 11.4.4. Les associations fixes contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil sont mentionnées dans les chapitres 11.4.3.1.4. et 11.4.3.5.

11.4.3.1.2. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Il s'agit de l'abacavir (ABC), la didanosine (DDI), l'emtricitabine (FTC), l'entécavir, la lamivudine (3TC), la stavudine (D4T) et la zidovudine (AZT). Il n'existe plus de spécialité à base de didanosine ou de stavudine.

Positionnement

– Voir 11.4.3.

– Ces médicaments sont toujours utilisés en association.

– La lamivudine est non seulement utilisée dans les infections par le VIH, mais aussi (sous un autre nom de spécialité) chez les patients atteints d'une hépatite B chronique active (voir 11.4.4.).

– L'entécavir est utilisé uniquement dans l'hépatite B chronique active (voir 11.4.4.).

Contre-indications

– Abacavir: porteurs de l'allèle HLA B5701.

– Zidovudine: neutropénie, anémie; nouveau-nés présentant une forme sévère d'hyperbilirubinémie ou une augmentation des transaminases (RCP).

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux.

– Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires.

– Troubles métaboliques (hyperlipidémie, hyperuricémie).

– Hépatotoxicité, pancréatite.

– Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie).

– Rash.

– Abacavir: aussi réactions d'hypersensibilité graves (surtout chez les porteurs de l'allèle HLA B5701, voir *Folia de février 2009*).

– Zidovudine: aussi acidose lactique, lipodystrophie.

Interactions

– Voir www.hiv-druginteractions.org

Abacavir**ZIAGEN (Viiv)**

abacavir (sulfate) compr. pellic. (séc.) 60 x 300 mg	R/a! ○	207,36 €
sirop sol. 240 ml 100 mg/5 ml	R/a! ○	67,92 €

Emtricitabine**EMTRIVA (Gilead Sciences) (G)**

emtricitabine gél. 30 x 200 mg	R/a! ○	167,49 €
--------------------------------------	--------	----------

Lamivudine**EPIVIR (Viiv) (G)**

lamivudine compr. pellic. 60 x 150 mg 30 x 300 mg	R/a! ⊖ R/a! ⊖	64,84 € 64,84 €
sirop sol. 240 ml 50 mg/5 ml	R/a! ⊖	24,74 €

Zidovudine**RETROVIR (Viiv)**

zidovudine gél. 100 x 100 mg 40 x 250 mg	R/a! ○ R/a! ○	107,30 € 107,30 €
sirop sol. 200 ml 100 mg/10 ml (+ ser. doseuse 1 ml) 200 ml 100 mg/10 ml (+ ser. doseuse 10 ml) sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 5 x 200 mg/20 ml	R/a! ○ R/a! ○ R/a! ○ R/a! ○	27,07 € 27,07 € 48,38 €

Associations de plusieurs inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse**ABACAVIR / LAMIVUDINE MYLAN (Mylan) (G)**

abacavir (chlorhydrate) 600 mg lamivudine 300 mg compr. pellic. 30	R/a! ⊖	137,25 €
---	--------	----------

COMBIVIR (Viiv) (G)

lamivudine 150 mg zidovudine 300 mg compr. pellic. (séc.) 60	R/a! ⊖	141,06 €
---	--------	----------

KIVEXA (Viiv) (G)

abacavir (sulfate) 600 mg lamivudine 300 mg compr. pellic. 30	R/a! ⊖	151,10 €
--	--------	----------

KIVEXA (Abacus) (G)

abacavir (sulfate) 600 mg lamivudine 300 mg compr. pellic. 30 (distribution parallèle)	R/a! ⊖	151,10 €
--	--------	----------

LAMIVUDINE / ZIDOVUDINE MYLAN (Mylan) (G)

lamivudine 150 mg zidovudine 300 mg compr. pellic. (séc.) 60	R/a! ⊖	131,86 €
---	--------	----------

TRIZIVIR (Viiv) (G)

abacavir (sulfate) 300 mg lamivudine 150 mg zidovudine 300 mg compr. pellic. 60	R/a! ⊖	438,91 €
---	--------	----------

11.4.3.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Il s'agit de la doravirine, l'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine et la rilpivirine.

Positionnement

– Voir 11.4.3.

– Ces médicaments sont toujours utilisés en association.

Contre-indications

– Éfavirenz, névirapine et les associations qui contiennent ces substances: insuffisance hépatique sévère (RCP).
– Rilpivirine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Effets indésirables

– Effets centraux: p.ex.céphalées, vertiges, sédation, insomnie, cauchemars et réactions psychotiques (surtout avec l'éfavirenz).

– Rash parfois grave (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).
– Troubles gastro-intestinaux.
– Troubles hématologiques.
– Hépatite, pancréatite.
– Troubles du métabolisme lipidique et glucidique.

– Rilpivirine: un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, ne peut être exclu (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir Intro.6.2.2.).

Interactions

– Avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des interactions importantes sont décrites: il est nécessaire de consulter des sources détaillées, voir p.ex.www.hiv-druginteractions.org et Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.

– Augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– Rilpivirine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– La doravirine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– L'éfavirenz est un substrat du CYP2B6, et un inducteur du CYP2B6, CYP2C19 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– L'étravirine est un substrat du CYP2C19, et un inducteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La névirapine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, et un inducteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Doravirine

PIFELTRO (MSD) ▼

doravirine compr. pellic. 30 x 100 mg	R/a! ○	335,24 €
---	--------	----------

Éfavirenz

EFAVIRENZ MYLAN (Mylan)

éfavirenz compr. pellic. 30 x 600 mg	R/a! ⊖	81,97 €
--	--------	---------

STOCRIN (MSD)

éfavirenz compr. pellic. 90 x 200 mg	R/a! ⊖	87,41 €
30 x 600 mg	R/a! ⊖	87,41 €

Étravirine

INTELENCE (Janssen-Cilag)

étravirine compr. disp. (séc.) 120 x 25 mg	R/a! ○	115,58 €
compr. disp. 60 x 200 mg	R/a! ○	433,52 €

Névirapine

NEVIRAPINE MYLAN (Mylan)

névirapine compr. lib. prol. 30 x 400 mg	R/a! ⊖	88,45 €
--	--------	---------

NEVIRAPINE SANDOZ (Sandoz)

névirapine compr. lib. prol. 30 x 400 mg	R/a! ⊖	80,98 €
--	--------	---------

VIRAMUNE (Boehringer Ingelheim)

névirapine compr. (séc.) 60 x 200 mg	R/a! ⊖	102,86 €
compr. lib. prol. 30 x 400 mg	R/a! ○	102,86 €
sirop susp. 240 ml 50 mg/5 ml	R/a! ⊖	26,54 €

Rilpivirine

EDURANT (Janssen-Cilag) 0,0

rilpivirine (chlorhydrate) compr. pellic. 30 x 25 mg	R/a! ○	258,08 €
--	--------	----------

11.4.3.1.4. Associations de plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse

Contre-indications

– Associations contenant de l'éfavirenz ou de la névirapine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

ATRIPLA (Gilead Sciences) 0,0

éfavirenz 600 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg		
compr. pellic. 30	R/	316,98 €

DELSTRIGO (MSD) ▼ 0,0

doravirine 100 mg lamivudine 300 mg ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg		
compr. pellic. 30	R/a! ○	524,65 €

DESCOVY (Gilead Sciences) ▼ 0,0

emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 10 mg		
compr. pellic. 30	R/	530,05 €
emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 25 mg		
compr. pellic. 30	R/	530,05 €

DESCOVY (Orifarm) ▼ 0,0

emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 10 mg		
compr. pellic. 30	R/	544,81 €
(distribution parallèle)		

EFATRITEN (EG) 0,0

éfavirenz 600 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, disoproxil (sous forme de succinate) 245 mg		
compr. pellic. 30	R/a! ○	241,39 €

EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA (KRKA) ▼ 0,0

éfavirenz 600 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, disoproxil (sous forme de succinate) 245 mg		
compr. pellic. 30	R/a! ○	223,58 €

**EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR
DISOPROXIL KRKA (Abacus) ▽**

éfavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de succinate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ⊖ 170,08 €
(distribution parallèle)

**EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR
DISOPROXIL MYLAN (Mylan) Ⓢ**

éfavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de maléate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 241,39 €
90 R/a! ⊖ 724,96 €

**EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR
DISOPROXIL MYLAN (Abacus) Ⓢ**

éfavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de maléate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 195,04 €
(distribution parallèle)

EMTRICITABINE / TENOFOVIR EG (EG) ▽

emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de succinate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 163,62 €

**EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL
KRKA (KRKA) ▽**

emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de succinate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 163,62 €
90 R/a! ○ 379,23 €

**EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL
KRKA (Abacus) ▽**

emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de succinate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 132,81 €
90 R/a! ○ 325,40 €
(distribution parallèle)

**EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL
MYLAN (Mylan) ▽**

emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de maléate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 163,62 €
90 R/a! ○ 396,34 €

**EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL
MYLAN (Abacus) ▽**

emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de maléate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ⊖ 117,41 €
90 R/a! ⊖ 280,33 €
(distribution parallèle)

EVIPLERA (Gilead Sciences) Ⓢ

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 786,97 €

EVIPLERA (Abacus) Ⓢ

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 786,97 €
(distribution parallèle)

ODEFSEY (Gilead Sciences) ▼

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg
ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate)
25 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 786,97 €

ODEFSEY (Abacus) ▼

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg
ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate)
25 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 786,97 €
(distribution parallèle)

TRUVADA (Gilead Sciences) ▽

emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate)
245 mg

compr. pellic.
30 R/a! ○ 163,62 €

**11.4.3.2. Inhibiteurs de la protéase
virale**

Il s'agit de l'atazanavir, du darunavir, du fosamprénavir (prodrogue de l'amprénavir), du lopinavir, du ritonavir, du saquinavir et du tipranavir.

Positionnement

– Voir 11.4.3.

– Ces médicaments sont le plus souvent utilisés en association à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

– Le ritonavir n'est pas utilisé en monothérapie; vu qu'il entraîne une forte inhibition du CYP3A4, il est utilisé à faibles doses en association à d'autres inhibiteurs de la protéase virale pour augmenter leur concentration plasmatique; le lopinavir n'est disponible qu'en association fixe avec le ritonavir.

– Le cobicistat n'exerce pas d'action antivirale; il augmente la biodisponibilité de l'élvitégravir et du darunavir.

Contre-indications

– Atazanavir, lopinavir et saquinavir: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– Atazanavir, darunavir, saquinavir et tipranavir et les associations contenant

ces substances: insuffisance hépatique (sévère) (RCP).

Effets indésirables

– Surtout pour l'atazanavir, le lopinavir et le saquinavir, **l'allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes** n'est pas à exclure (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, voir *Intro.6.2.2.*).

– Troubles gastro-intestinaux: fréquent.

– Effets indésirables métaboliques tels que hyperglycémie, dyslipidémie et lipodystrophie chez les patients traités par plusieurs antirétroviraux; les inhibiteurs de la protéase virale semblent surtout en cause.

– Atazanavir: augmentation de la bilirubine et des amylases, lithiase rénale.

– Darunavir: diarrhée, vomissements, rash.

– Fosamprenavir: rash, paresthésies buccales ou périorales.

– Lopinavir: vomissements, diarrhée.

– Ritonavir: paresthésies périorales et périphériques, diarrhée et altération du goût.

– Saquinavir: céphalées, diarrhée.

– Tipranavir: diarrhée, hépatotoxicité.

Interactions

– **Avec les inhibiteurs de la protéase, des interactions importantes sont décrites: il est nécessaire de consulter des sources détaillées**, voir p.ex. www.hiv-druginteractions.org et *Tableau Ic.* et *Tableau Id.* dans *Intro.6.3.*

– Diminution ou augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– Surtout avec l'atazanavir, le lopinavir, et le saquinavir: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

– Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A4 qui augmente la biodisponibilité de l'élvitégravir et du darunavir. Le cobicistat est de plus un inhibiteur du CYP2D6, un substrat du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic.* dans *Intro.6.3.* et *Tableau Id.* dans *Intro.6.3.*).

– L'atazanavir et dans une moindre mesure aussi le saquinavir et le tipranavir: forte diminution de leurs concentrations plasmatiques en cas d'association à des médicaments qui augmentent le pH gastrique; un intervalle de quelques heures est indiqué en cas d'utilisation d'antiacides et l'utilisation concomitante d'IPP est déconseillée.

– Les inhibiteurs de la protéase virale sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4; l'atazanavir est en outre un

substrat de la P-gp; le ritonavir est en outre un inhibiteur du CYP2D6, un inducteur du CYP2B6 et du CYP2C9, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp; le saquinavir est en outre un substrat et un inhibiteur de la P-gp; le tipranavir est en outre un substrat de la P-gp (voir *Tableau Ic.* dans *Intro.6.3.* et *Tableau Id.* dans *Intro.6.3.*).

Atazanavir

ATAZANAVIR KRKA (KRKA)

atazanavir (sulfate) gél.			
30 x 300 mg	R/a!	⊖	140,90 €

ATAZANAVIR MYLAN (Mylan)

atazanavir (sulfate) gél.			
30 x 300 mg	R/a!	⊖	154,13 €

REYATAZ (Bristol-Myers Squibb)

atazanavir (sulfate) gél.			
60 x 150 mg	R/a!	⊖	140,90 €
60 x 200 mg	R/a!	⊖	140,90 €
30 x 300 mg	R/a!	⊖	140,90 €

Darunavir

DARUNAVIR KRKA (KRKA)

darunavir compr. pellic.			
60 x 600 mg	R/a!	⊖	277,04 €
30 x 800 mg	R/a!	⊖	175,82 €

DARUNAVIR MYLAN (Mylan)

darunavir compr. pellic.			
60 x 600 mg	R/a!	⊖	277,04 €
30 x 800 mg	R/a!	⊖	175,83 €
90 x 800 mg	R/a!	⊖	408,56 €

DARUNAVIR SANDOZ (Sandoz)

darunavir compr. pellic.			
60 x 600 mg	R/		285,50 €
30 x 800 mg	R/		181,01 €

PREZISTA (Janssen-Cilag)

darunavir (éthanolate) compr. pellic.			
480 x 75 mg	R/a!	⊖	277,04 €
240 x 150 mg	R/a!	⊖	277,04 €
60 x 600 mg	R/a!	⊖	277,04 €
30 x 800 mg	R/a!	⊖	175,83 €
sirop susp.			
200 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	158,17 €

Darunavir + cobicistat

REZOLSTA (Janssen-Cilag)

darunavir (éthanolate) 800 mg cobicistat 150 mg compr. pellic.			
30	R/a!	○	401,35 €

Fosamprénavir

TELZIR (ViiV)

fosamprénavir (calcium) compr. pellic. 60 x 700 mg	R/a! O	295,40 €
--	--------	----------

Ritonavir

NORVIR (AbbVie)

ritonavir compr. pellic. 90 x 100 mg	R/a! O	60,52 €
susp. (pdr, sachet) 30 x 100 mg	R/a! O	25,26 €

Saquinavir

INVIRASE (Roche)

saquinavir (mésilate) gél. 120 x 500 mg	R/a! O	251,37 €
---	--------	----------

Tipranavir

APTIVUS (Boehringer Ingelheim)

tipranavir caps. molle 120 x 250 mg	R/a! O	615,34 €
---	--------	----------

Associations d'inhibiteurs de la protéase virale

KALETRA (AbbVie)

lopinavir 200 mg ritonavir 50 mg compr. pellic. 120	R/a! O	319,35 €
--	--------	----------

lopinavir 400 mg/5 ml ritonavir 100 mg/5 ml sirop sol. 2 x 60 ml	R/	130,25 €
5 x 60 ml	R/a! O	319,35 €

11.4.3.3. Inhibiteurs d'entrée

Il s'agit du maraviroc qui inhibe l'entrée du virus dans la cellule par antagonisme du récepteur membranaire CCR-5.

Positionnement

– Voir 11.4.3.
– Le maraviroc est utilisé en association à d'autres antirétroviraux. Il convient d'évaluer auparavant le tropisme viral et de vérifier qu'il s'agit bien du VIH-1 à tropisme CCR5.

Contre-indications

– VIH-1 à tropisme CXCR4 ou virus à tropisme double/mixte.
– Allergie aux cacahuètes et au soja.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux.
– Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires, paresthésies.
– Hépatotoxicité.
– Rash.

Interactions

– Voir aussi www.hiv-druginteractions.org
– Le maraviroc est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir p.ex. www.hiv-druginteractions.org et Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

CELSENTRI (ViiV)

maraviroc compr. pellic. 60 x 150 mg	R/a! O	928,50 €
60 x 300 mg	R/a! O	928,50 €

11.4.3.4. Inhibiteurs d'intégrase

Le bictégravir, le dolutégravir, l'élvitégravir et le raltégravir sont des inhibiteurs de l'intégrase, une enzyme virale permettant l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN humain. Le bictégravir et l'élvitégravir ne sont disponibles que sous forme d'associations fixes (voir 11.4.3.5.).

Positionnement

– Voir 11.4.3.
– Les inhibiteurs d'intégrase sont utilisés en association à d'autres antirétroviraux.

Effets indésirables

– Vertiges, fatigue, céphalées.
– Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques.
– Rash.
– Suspicion de troubles psychiques (insomnie, cauchemars, dépression).

Grossesse et allaitement

– Dolutégravir: suspicions d'un **risque accru d'anomalies du tube neural**; l'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

Interactions

– Voir aussi www.hiv-druginteractions.org
– Forte diminution de l'absorption du raltégravir et du dolutégravir par des préparations à base de magnésium, d'aluminium ou de fer; ne pas combiner avec la prise de ces produits. Si la combinaison est inévitable, prendre le raltégravir ou le dolutégravir 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides ou de fer.
– Diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir en cas d'association à la rifampicine, bien que le raltégravir ne soit pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.
– Augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir en cas d'association à des médicaments qui augmentent le pH gastrique.

– Augmentation de la concentration plasmatique de la metformine en cas d'association avec le dolutégravir.

– Le dolutégravir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le raltégravir est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Dolutégravir

TIVICAY (ViiV)

dolutégravir (sodium) compr. pellic.			
30 x 10 mg	R/a!	○	133,22 €
30 x 25 mg	R/a!	○	318,64 €
30 x 50 mg	R/a!	○	627,67 €

Raltégravir

ISENTRESS (MSD)

raltégravir (potassium) compr. pellic.			
60 x 400 mg	R/a!	○	619,99 €
60 x 600 mg	R/a!	○	619,99 €

11.4.3.5. Associations de plusieurs classes d'antirétroviraux

L'elvitégravir et le bictégravir sont des inhibiteurs d'intégrase. Le cobicistat augmente la biodisponibilité de l'elvitégravir.

Positionnement

– Voir 11.4.3.

– Ces associations fixes d'antirétroviraux sont proposées dans l'espoir d'améliorer l'observance du traitement.

Contre-indications

– Celles des différents constituants.

– Darunavir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Ceux des différents constituants.

Interactions

– Voir aussi www.hiv-druginteractions.org


– Celles des différents constituants.

– Augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– Le cobicistat est un inhibiteur du CYP2D6, un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– L'elvitégravir est un substrat du CYP3A4 et un inducteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le bictégravir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

BIKTARVY (Gilead Sciences) ▼ 


bictégravir (sodium) 50 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 25 mg			
compr. pellic.			
30	R/a!	○	855,62 €

BIKTARVY (Abacus) ▼ 

bictégravir (sodium) 50 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 25 mg			
compr. pellic.			
30	R/a!	○	855,62 €
(distribution parallèle)			

DOVATO (ViiV) 

dolutégravir (sodium) 50 mg lamivudine 300 mg compr. pellic.			
30	R/a!	○	685,26 €

DOVATO (Abacus) 


dolutégravir (sodium) 50 mg lamivudine 300 mg compr. pellic.			
30	R/a!	○	685,26 €
(distribution parallèle)			

GENVOYA (Gilead Sciences) 

cobicistat 150 mg elvitégravir 150 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 10 mg			
compr. pellic.			
30	R/a!	○	855,62 €

GENVOYA (Abacus) 

cobicistat 150 mg elvitégravir 150 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 10 mg			
compr. pellic.			
30	R/		854,24 €
(distribution parallèle)			

JULUCA (ViiV) ▼ 


dolutégravir (sodium) 50 mg rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg compr. pellic.			
30	R/a!	○	876,15 €

JULUCA (Abacus) ▼ 

dolutégravir (sodium) 50 mg rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg compr. pellic.			
30	R/a!	○	876,15 €
(distribution parallèle)			

STRIBILD (Gilead Sciences) ▼ 


cobicistat 150 mg elvitégravir 150 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg			
compr. pellic.			
30	R/a!	○	855,62 €

SYMITUZA (Janssen-Cilag) ▼ 


darunavir (éthanolate) 800 mg
cobicistat 150 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate)
10 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 855,62 €

SYMITUZA (Abacus) ▼ 

darunavir (éthanolate) 800 mg
cobicistat 150 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate)
10 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 855,62 €
(distribution parallèle)

TRIUMEQ (ViiV) 

dolutégravir (sodium) 50 mg
abacavir (sulfate) 600 mg
lamivudine 300 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 889,76 €

TRIUMEQ (Abacus) 

dolutégravir (sodium) 50 mg
abacavir (sulfate) 600 mg
lamivudine 300 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 889,76 €
(distribution parallèle)

11.4.4. MÉDICAMENTS DE L'HÉPATITE B CHRONIQUE**Positionnement**

– Les interférons α -2a et α -2b et le peginterféron α -2a (voir 12.3.2.3.) sont utilisés entre autres dans le traitement de l'hépatite B chronique active. Seul le peginterféron α -2a est encore disponible sur le marché Belge.

– L'adéfovir dipivoxil est une prodrogue de l'adéfovir, un analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate. Il est utilisé exclusivement dans le traitement de l'hépatite B chronique active.

– L'entécavir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisé exclusivement dans l'hépatite B chronique active.

– La lamivudine, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisée chez les patients atteints d'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). Elle est aussi utilisée à doses plus élevées dans les infections par le VIH (voir 11.4.3.1.2.).

– Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Il est utilisé sous forme de la prodrogue ténofovir disoproxil dans les infections par le VIH (toujours en association) et dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). Une autre prodrogue, ténofovir alafénamide, est seulement utilisée dans l'hépatite B chronique active (parfois en association

à l'interféron). Les associations fixes contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil sont mentionnées dans les chapitres 11.4.3.1.4. et 11.4.3.5.

Effets indésirables

– Fatigue, troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash, augmentation des transaminases, exacerbation de l'hépatite (rare).

– Adéfovir dipivoxil: aussi pancréatite, troubles de la fonction rénale, tubulopathie rénale proximale (avec ostéomalacie et myopathie).

– Entécavir: aussi insomnie, acidose lactique (rare).

– Lamivudine: aussi troubles métaboliques (dyslipidémie, hyperuricémie), pancréatite, troubles hématologiques, acidose lactique (rare).

– Ténofovir: aussi néphrotoxicité (entre autres syndrome néphrotique, syndrome de Fanconi), sécrétion inappropriée d'ADH, acidose lactique et pancréatite: rare. Diminution de la densité osseuse. Le ténofovir alafénamide exposerait moins à une néphrotoxicité et à une diminution de la densité osseuse que le ténofovir disoproxil.

Interactions

– Voir aussi www.hep-druginteractions.org

– Le ténofovir est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.). En cas d'association du ténofovir alafénamide avec le ritonavir ou le cobicistat, la dose de ténofovir alafénamide doit être réduite de 25 à 10 mg par jour.

Adéfovir**HEPSERA (Gilead Sciences) **

adéfovir, dipivoxil
compr.
30 x 10 mg R/a! ○ 222,31 €

Entécavir**BARACLUE (Bristol-Myers Squibb) **

entécavir
compr. pellic.
30 x 0,5 mg R/a! ⊕ 158,93 €
30 x 1 mg R/a! ⊕ 195,77 €

BARACLUE (Abacus) 

entécavir
compr. pellic.
30 x 0,5 mg R/a! ⊕ 158,93 €
30 x 1 mg R/a! ⊕ 195,77 €
(distribution parallèle)

ENTECAVIR KRKA (KRKA) 


entécavir
compr. pellic.
30 x 0,5 mg R/a! ⊕ 158,96 €

Lamivudine

ZEFFIX (GSK) 

lamivudine compr.			
84 x 100 mg	R/a!	⊖	72,01 €
sirop sol.			
240 ml 5 mg/1 ml	R/a!	⊖	17,83 €

Ténofovir

TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN (Mylan) 

ténofovir, disoproxil compr. pellic.			
30 x 245 mg	R/a!	⊖	124,30 €
(a l'indication infection par le VIH et hépatite B chronique dans le RCP)			

VEMLIDY (Gilead Sciences) 

ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) compr. pellic.			
30 x 25 mg	R/a!	○	290,33 €

VIREAD (Gilead Sciences) 

ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate) compr. pellic.			
30 x 245 mg	R/a!	○	137,05 €
(a l'indication infection par le VIH et hépatite B chronique dans le RCP)			

11.4.5. MÉDICAMENTS DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE

Positionnement

– Voir *Folia de septembre 2014*, *Folia de novembre 2017*, *Folia de septembre 2018* et *Folia de février 2019*.

– Le traitement dépend fortement du génotype du virus de l'hépatite C.

– Les peginterférons sous-cutanés α -2a et α -2b (voir 12.3.2.3.) peuvent faire partie du traitement antiviral. Seul le peginterféron α -2a est encore disponible sur le marché Belge.

– La ribavirine est utilisée par voie orale dans le traitement de l'hépatite C chronique toujours en association à d'autres antiviraux.

– Des antiviraux oraux à action directe tels que l'elbasvir, le glécaprévir, le grazoprévir, le lédirpasvir, le pibrentasvir, le sofosbuvir, le téléprévir, le velpatasvir et le voxilaprévir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du VHC.

- Ils sont utilisés en association entre eux, ou en cas d'échec thérapeutique, en association avec d'autres antiviraux tels que le peginterféron et la ribavirine.

- Les études sur les antiviraux oraux à action directe montrent globalement après une durée de traitement de 8 à 12 semaines un taux très élevé d'éradication virale (> 90%), et ce avec une administration par voie orale et un faible risque d'effets indésirables (surtout fatigue, insomnie, céphalées et troubles digestifs) et d'interactions.

Les incertitudes concernant leur effet sur les complications de l'hépatite C et leur innocuité à long terme, ainsi que le coût très élevé restent des obstacles importants.

Contre-indications

– Ribavirine: **grossesse et allaitement**, cardiopathie sévère, hémoglobinopathies.

– Elbasvir + grazoprévir: insuffisance hépatique (RCP). Sur le site Web «*genesmiddelenbijlevercrose.nl*», cette association est considérée comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

– Glécaprévir + pibrentasvir: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Fatigue, céphalées, insomnie, troubles gastro-intestinaux.

– Réactivation possible de l'hépatite B chronique chez les patients atteints d'hépatite B chronique + infectés également par le virus de l'hépatite C [voir *Folia de mars 2017*].

– Elbasvir + grazoprévir: aussi élévation tardive des enzymes hépatiques.

– Ribavirine: aussi anémie, effets tératogènes et mutagènes.

– Sofosbuvir et lédirpasvir + sofosbuvir: aussi élévation de la lipasémie, hypertension artérielle, myalgies, neutropénie, troubles de l'humeur, atteintes cutanées.

– Velpatasvir + sofosbuvir: aussi éruptions cutanées et troubles de l'humeur.

– Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprévir: aussi myalgies, augmentation de la bilirubine totale.

Grossesse et allaitement

– **La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse en raison d'une tératogénicité chez l'animal.**

Interactions

– Voir aussi www.hep-druginteractions.org. En raison des nombreuses interactions possibles, il est souhaitable de réduire autant que possible la co-médication pendant la période du traitement antiviral.

– Influence imprévisible sur l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– Risque d'hypoglycémie sous traitement antidiabétique, en particulier au cours des 3 premiers mois du traitement antiviral.

– Lédirpasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + velpatasvir et sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir: risque accru de bradycardie sévère et de bloc auriculo-ventriculaire en cas d'association à l'amiodarone.

– L'elbasvir et le grazoprévir sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp

(voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des substrats de CYP3A4 et des substrats et inhibiteurs de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le lédirpasvir et le sofosbuvir sont des substrats de la P-gp; le lédirpasvir est aussi un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).


– Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le voxilaprèvir est un substrat de CYP3A4, et un substrat et inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.). Le voxilaprèvir augmente l'exposition au fumarate de ténofovir disoproxil (anti-VIH) lorsque celui-ci est associé à un booster pharmacocinétique (cobicistat).

Précautions particulières

– Surveiller la glycémie chez les diabétiques, en particulier pendant les 3 premiers mois du traitement antiviral (altération de la tolérance au glucose et hypoglycémies possibles).

Ribavirine

COPEGUS (Roche) 

ribavirine
compr. pellic.
168 x 200 mg R/b!  287,99 €

Sofosbuvir

SOVALDI (Gilead Sciences) ▼

sofosbuvir
compr. pellic.
28 x 400 mg U.H. [8.480 €]

Elbasvir + grazoprévir

ZEPATIER (MSD) ▼

elbasvir 50 mg
grazoprévir 100 mg
compr. pellic.
28 U.H. [7.420 €]

Glécaprévir + pibrentasvir

MAVIRET (AbbVie) ▼

glécaprévir 100 mg
pibrentasvir 40 mg
compr. pellic.
84 U.H. [15.900 €]

Lédipasvir + sofosbuvir

HARVONI (Gilead Sciences) ▼

lédipasvir 90 mg
sofosbuvir 400 mg
compr. pellic.
28 U.H. [12.720 €]

Sofosbuvir + velpatasvir

EPCLUSA (Gilead Sciences) ▼

sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
compr. pellic.
28 U.H. [8.480 €]

EPCLUSA (Abacus) ▼

sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
compr. pellic.
28 U.H. [8.480 €]
(distribution parallèle)

Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprèvir

VOSEVI (Gilead Sciences) ▼

sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
voxilaprèvir 100 mg
compr. pellic.
28 U.H. [12.720 €]

VOSEVI (Abacus) ▼

sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
voxilaprèvir 100 mg
compr. pellic.
28 U.H. [12.720 €]
(distribution parallèle)

11.4.6. MÉDICAMENTS CONTRE LE CMV

Indications (synthèse du RCP)

– Prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) chez les patients receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Effets indésirables

– Effets indésirables cardiaques (tachycardie, fibrillation auriculaire).
– Troubles gastro-intestinaux.
– Fièvre.
– Éruptions cutanées.

Interactions

– Les interactions potentielles du létermovir sont nombreuses, et les mécanismes complexes.

– Le létermovir est notamment un substrat et un inducteur de la P-gp, du CYP2C9 et du 2C19, avec entre autres une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K, et un inhibiteur de plusieurs CYP, dont le CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

PREVYMIS (MSD) ▼

létermovir
compr. pellic.
28 x 240 mg U.H. [4.969 €]
28 x 480 mg U.H. [8.904 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 240 mg/12 ml U.H. [193 €]
(médicament orphelin)

12. Immunité

- 12.1. Vaccins
- 12.2. Immunoglobulines
- 12.3. Immunomodulateurs
- 12.4. Allergie

12.1. Vaccins

Positionnement

– Les vaccins sont utilisés pour obtenir une immunisation active: le contact avec l'antigène présent dans le vaccin entraîne généralement une réponse immunitaire humorale (évaluée par la mesure du taux d'anticorps) et une réponse immunitaire cellulaire (difficile à évaluer). L'antigène administré est un agent pathogène vivant atténué (virus ou bactérie), un organisme tué (inactivé) ou des constituants de celui-ci (p.ex. des extraits d'antigènes), un antigène biosynthétique ou une exotoxine inactivée (anatoxine). Des adjuvants sont parfois ajoutés dans le but d'augmenter la réponse immunitaire.

– La durée de l'immunité après administration d'un vaccin est variable: le degré de protection ne peut être que partiellement évalué par la détermination du taux d'anticorps, dont la signification clinique n'est pas toujours claire.

– Le calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*) est une recommandation du Conseil Supérieur de la Santé (CCS) belge, s'appuyant sur des arguments médicaux et épidémiologiques. Voir le calendrier vaccinal de base du CSS (Avis 9141, 2019).

- La seule vaccination légalement obligatoire en Belgique est la primovaccination contre la polio chez les jeunes enfants.

- L'Organisation Mondiale de la Santé vise à éliminer la rougeole et la rubéole en Europe. L'objectif est d'enrayer la circulation des virus responsables de la rougeole et de la rubéole par une vaccination généralisée et un taux de vaccination élevé de la population pendant plusieurs années. Pour l'instant, cet objectif n'est pas encore atteint à 100% et des virus de la rougeole et de la rubéole circulent toujours. Les personnes dont la vaccination est incomplète, dont la vaccination échoue ou dont l'immunité est réduite, peuvent donc encore être infectées et devenir malades; ce qui arrive généralement à un âge plutôt avancé, la maladie connaissant alors une évolution plus grave.

– En ce qui concerne les vaccinations en vue de voyages lointains, tout renseignement pratique peut être obtenu auprès de l'Institut de Médecine Tropicale (www.itg.be, cliquer sur «Médecine des Voyages» ou directement sur www.wanda.be).

– Remboursement et distribution des vaccins.

- Les vaccins administrés aux nourrissons, aux enfants et aux adolescents dans le cadre de la vaccination de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*) sont distribués gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles et par la Communauté flamande, à l'exception du vaccin contre le rotavirus. Un certain nombre de vaccins sont également mis gratuitement à disposition pour les vaccinations de rattrapage chez les enfants et adolescents. Plus de détails sur <https://www.e-vax.be> > «FAQ: Indication pour le bon usage des vaccins gratuits FWB» (Fédération Wallonie-Bruxelles) et sur www.zorg-en-gezondheid.be/infectieziekten-en-vaccinaties > correct gebruik van de gratis vaccins (Communauté flamande).

- Un certain nombre de vaccins sont distribués gratuitement par les mêmes circuits pour la vaccination de certains groupes cibles d'adultes: voir *Tableau 12b. dans 12.1.* Ainsi, le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche est gratuit pour les femmes enceintes.

- Certains vaccins sont entièrement remboursés par l'Agence fédérale des risques professionnels dans les professions à risque (voir www.fedris.be; terme de recherche: «remboursement des vaccins»).

- Pour plusieurs vaccins, l'INAMI intervient en partie dans certains groupes (cliquer '!' au niveau des modalités de remboursement sur notre site Web).

- Les vaccins utilisés dans le cadre de la médecine des voyages ne sont pas remboursés, sauf les vaccinations de rappel contre la rougeole-rubéole-oreillons.
 - Le vaccin contre la fièvre jaune ne peut être administré que par des médecins affiliés à un centre agréé (voir www.wanda.be).
- Plusieurs organisations en Belgique publient des avis et des informations utiles sur les vaccinations.
- Le Conseil Supérieur de la Santé: www.health.belgium.be/fr/conseil-superieur-de-la-sante > Domaines > Vaccination. Dans chaque chapitre concernant les vaccins, le Répertoire résume l'avis du Conseil Supérieur de la Santé. Dans sa rubrique «Positionnement», le CBIP fournit des informations complémentaires concernant le niveau de preuve, le bénéfice auquel on peut s'attendre dans certains groupes ou le rapport bénéfice/risque.
 - L'Institut de Médecine Tropicale, avec entre autres des recommandations en matière de vaccinations pour les voyageurs: www.wanda.be
 - Le programme de vaccination en Fédération Wallonie-Bruxelles: pour les vaccinoteurs <https://www.e-vax.be>; pour le public www.vaccination-info.be
 - La Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid: pour les vaccinoteurs: www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinaties et www.vaccinet.be; pour le public: www.laatje-vaccineren.be

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (voir la rubrique «Précautions particulières»).
- **Pour la vaccination par des vaccins vivants (fièvre jaune, oreillons, rougeole, rubéole et varicelle):**
- **grossesse** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»);
 - déficience immunitaire (entre autres hypo- ou agammaglobulinémie, leucémie ou lymphome) ou immunosuppression (entre autres traitement par des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes à doses élevées, des antitumoraux ou en cas de radiothérapie étendue), les patients infectés par le VIH avec un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/μl ou atteints du SIDA. Voir aussi l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (Avis 9158, 2019, cliquez [ici](#)).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et érythème ou induration au site d'injection pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques allant jusqu'à l'anaphylaxie.

Grossesse et allaitement

- **Les vaccins vivants sont en principe contre-indiqués pendant la grossesse, en raison du risque théorique de transmission du virus vaccinal au fœtus. Il est préférable de ne pas débiter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle ou la fièvre jaune** Pour aucun vaccin, il n'existe à l'heure actuelle de preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire (même pour les vaccins vivants). C'est pourquoi, lorsque le risque d'infection est très élevé et que l'infection comporte des risques importants pour la mère et/ou pour l'enfant, la vaccination peut être quand même envisagée (p.ex. contre la fièvre jaune lors d'un séjour dans une zone endémique voir *Folia d'août 2009*).
- Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, antagoniste de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22^e semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois.
- Quelques vaccinations sont explicitement recommandées par le Conseil Supérieur de la Santé pendant la grossesse (Avis 8754, 2020):
- la vaccination contre l'influenza quel que soit le trimestre de la grossesse (voir 12.1.1.5. et *Folia d'août 2018*);
 - la vaccination contre la coqueluche à chaque grossesse chez toutes les femmes entre la 24^e et la 32^e semaine de la grossesse [voir 12.1.2.3. et *Folia d'octobre 2017*];
 - la primovaccination contre le tétanos, si pas de vaccination antérieure (voir 12.1.2.1.).
- L'allaitement ne pose pas de problème pour la vaccination, à l'exception du vaccin contre la fièvre jaune (voir 12.1.1.12.). Il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Interactions

- Différents vaccins peuvent être administrés simultanément, mais de préférence en des sites d'injection distincts. Les vaccins vivants doivent soit être administrés simultanément, soit à au moins 4 semaines d'intervalle (selon les experts, il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons, mais de respecter systématiquement un intervalle d'au moins 4 semaines).
- Lorsque des immunoglobulines ont été administrées au cours des trois derniers mois, l'efficacité de la vaccination par un vaccin vivant peut être amoindrie, et il peut alors être préférable de reporter la vaccination ou de revacciner plus tard.
- Les immunosuppresseurs (entre autres les corticostéroïdes) entraînent une diminution de la réponse immunitaire.

Précautions particulières

- Conserver les vaccins et les solvants éventuels entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière. Une conservation non optimale peut réduire l'immunogénicité. Ne jamais congeler les vaccins. Le délai entre la reconstitution et l'administration doit être aussi court que possible.
- En cas de maladie aiguë ou d'épisode fébrile (> 38,5° C), la vaccination est généralement postposée, même s'il n'est pas prouvé qu'il existe un risque supplémentaire ou une diminution de l'efficacité.
- Allergie et vaccinations
 - Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cellules d'œufs de poulet embryonnés peuvent contenir des protéines d'œuf de poulet. Les personnes allergiques aux œufs peuvent quand même être vaccinées de manière sûre par ces vaccins étant donné les très faibles quantités de protéines présentes dans les vaccins; chez les personnes ayant déjà présenté des réactions évidentes aux œufs dans le passé, il est toutefois recommandé d'effectuer la vaccination en milieu hospitalier. Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cultures de fibroblastes de poulet (p. ex. les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) contiennent des quantités négligeables de protéines d'œuf de poulet, ne provoquant pas de réactions anaphylactiques; c'est pourquoi la présence de protéines d'œuf de poulet n'est pas mentionnée au niveau de ces vaccins.
 - De nombreux vaccins contiennent des traces d'antibiotiques (gentamicine, kanamycine, néomycine, polymyxine B ou streptomycine); certains vaccins contiennent aussi de la gélatine ou de la levure, ou du latex au niveau du protecteur d'aiguille ou du piston. Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques.
 - Certains additifs tels que les adjuvants et l'aluminium peuvent parfois entraîner des réactions locales sévères, mais il ne s'agit pas de réactions allergiques.
 - Une constitution atopique ne constitue pas en elle-même une contre-indication à la vaccination.
 - **Seul un antécédent de réaction anaphylactique lors d'une administration précédente du vaccin ou à l'un des composants du vaccin, constitue une contre-indication à la vaccination.** Les personnes à risque accru mais sans antécédents d'anaphylaxie seront vaccinées de préférence en milieu hospitalier. Si rien n'indique un risque accru d'anaphylaxie, la vaccination peut être réalisée en ambulatoire (avec surveillance pendant les 15 minutes suivant la vaccination).
 - Concernant la prévention et la prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants et des adultes, voir «*Traitement des réactions anaphylactiques*» (dans *Intro.7.3., Folia d'avril 2013 et Folia d'avril 2014*) et l'avis du Conseil Supérieur de la Santé «*Prévention et prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants*» (CSS 8802, via www.health.belgium.be/fr/avis-8802-prevention-et-prise-en-charge-du-choc-anaphylactique-apres-vaccination-des-enfants).
- Déficience immunitaire ou immunosuppression et vaccination
 - Voir l'avis du Conseil Supérieur de la santé (Avis 9158, 2019).
 - Effectuer les vaccinations avant le début de l'immunosuppression. Dans le cas des vaccins vivants, au moins 4 semaines avant ; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant.
 - La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée en cas d'immuno-déficience ou d'immunosuppression (voir rubrique «*Contre-indications*»).
 - La vaccination avec des vaccins non vivants est sûre, mais la réponse immunitaire peut être réduite.

Tableau 12a. Calendrier vaccinal de base des nourrissons, des enfants et des adolescents (Conseil Supérieur de la Santé, Avis 9141, 2019) et les vaccins distribués gratuitement (les Communautés) (situation au 1^{er} janvier 2021)

Âge	Avis du CSS	Mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande ¹	Mis à disposition gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles ²
8 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B ³ ; 1 ^{er} dose pneumocoque: 1 ^{er} dose rotavirus: 1 ^{er} dose	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®5}) Prevenar 13 [®]	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®5}) Prevenar 13 [®]
12 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B; 2 ^e dose rotavirus: 2 ^e dose	Hexyon [®]	Hexyon [®]
16 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B; 3 ^e dose pneumocoque: 2 ^e dose	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) Prevenar 13 [®]	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) Prevenar 13 [®]
12 mois	éventuellement rotavirus 3 ^e dose, selon le vaccin utilisé rougeole, oreillons, rubéole: 1 ^{er} dose pneumocoque: 3 ^e dose	M.M.R. VaxPro ^{®5} Prevenar 13 [®]	M.M.R. VaxPro ^{®5} Prevenar 13 [®]
13 à 15 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B; 4 ^e dose pneumocoque: 3 ^e dose	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) NeisVac-C [®]	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) NeisVac-C [®]
5 à 6 ans	méningocoque du sérogroupe C: 1 seule dose		Tetravac [®] (3 ^e maternelle) (Imovax Polio ^{®4})
10 à 11 ans/ 7 à 8 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche: rappel rougeole, oreillons, rubéole: 2 ^e dose ³	NeisVac-C [®]	NeisVac-C [®]
11 à 13 ans ³ 15 à 16 ans	jeunes filles et garçons: papillomavirus humain (2 doses) ¹⁰ diphtérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>) ¹¹	M.M.R. VaxPro ^{®5} (5 ^e primaire) Gardasil 9 [®] (filles et garçons, 1 ^{er} secondaire) Triaxis [®] (3 ^e secondaire)	M.M.R. VaxPro ^{®5} (2 ^e primaire) Gardasil 9 [®] (filles et garçons, 2 ^e secondaire) Triaxis [®] (4 ^e secondaire)

¹ Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet (www.vaccinnet.be), en cas de problème: e-mail: vaccinnet@zorg-en-gezondheid.be. Il est obligatoire d'enregistrer toutes les vaccinations sur Vaccinnet.

² Vaccins à commander en ligne via <https://www.e-vax.be>, en cas de problème: e-mail: support@e-vax.be ou vaccination@one.be

³ Une dose supplémentaire du vaccin pédiatrique contre l'hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance chez les enfants d'une mère porteuse de l'antigène HBs (voir 12.1.1.7).

⁴ Imovax Polio[®] (vaccin uniquement contre la polio); seulement pour la primo-vaccination des enfants qui ne peuvent pas être vaccinés avec le vaccin recommandé dans le calendrier vaccinal de base.

⁵ M.M.R. VaxPro[®] est également mis à disposition gratuitement en Communauté flamande pour: (1) la vaccination des enfants de 6 à 12 mois en cas de voyages dans des zones à haut risque, (2) la vaccination de rattrapage des enfants de 1 à 11 ans n'ayant pas reçu la première dose, (3) la vaccination de rattrapage des personnes nées à partir de 1970 n'ayant pas reçu les deux doses, (4) la vaccination de rattrapage des demandeurs d'asile.

⁶ M.M.R. VaxPro[®] est également mis à disposition gratuitement dans la Fédération Wallonie-Bruxelles pour (1) la vaccination des enfants de 6 à 12 mois en cas d'épidémie ou de voyages dans des zones à haut risque, (2) la vaccination de rattrapage des enfants de 1 à 12 ans n'ayant pas reçu la première dose et (3) la vaccination de rattrapage des personnes de 11 à 20 ans n'ayant pas reçu deux doses.

⁷ Dans son avis de juillet 2019, le Conseil Supérieur de la Santé recommande de remplacer le vaccin contre le méningocoque C par le vaccin conjugué contre les méningocoques A, C, W et Y. Jusque là le Conseil Supérieur de la Santé recommande mis à disposition gratuitement dans les Communautés (situation au 01/01/2021).

⁸ Le Conseil Supérieur de la Santé recommande (Avis 9141, 2019, cliquez ici) d'administrer la 2^e dose du vaccin PRO à l'âge de 7 à 9 ans (voir 12.1.3.1). Dans la **Fédération Wallonie-Bruxelles**, dès

l'année scolaire 2020-2021, la 2^e dose sera administrée à l'âge de 7 à 8 ans (2^e primaire) au lieu de 11 à 12 ans (6^e primaire) [plus d'infos: cliquez ici]. En **Communauté flamande**, on continuera pour le moment à administrer la 2^e dose à l'âge de 10 à 11 ans (5^e primaire) (situation au 01/01/21).

⁹ Pour les jeunes âgés de 11 à 15 ans, non vaccinés contre l'hépatite B étant nourrisson, le vaccin Engerix-B20[®] est mis à disposition par les Communautés; le schéma consiste en 2 doses (voir 12.1.1.7).

¹⁰ Depuis le 1^{er} septembre 2019, la vaccination contre le HPV est également gratuitement offerte aux garçons (voir 12.1.1.11).

¹¹ Dans son avis de juillet 2019, le Conseil Supérieur de la Santé recommande d'administrer 1 dose d'un vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupe A, C, W et Y, en même temps que la vaccination de rappel contre la diphtérie-tétanos-coqueluche. Ce vaccin méningocoque n'est toutefois pas mis à disposition gratuitement par les Communautés (situation au 01/01/2021).

Tableau 12b. Vaccinations chez les adultes: vaccins mis gratuitement à disposition par les Communautés (situation au 1^{er} janvier 2021)

	Communauté flamande: groupes cibles	Fédération Wallonie-Bruxelles: groupes cibles
Diptérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>): Triaxis®	- Adultes (tous les 10 ans) - Femmes enceintes (entre la semaine 24 et 32) - Vaccination cocoon - Personnes travaillant avec des petits enfants	- Femmes enceintes (entre la semaine 24 et 32) (voir 12.1.2.3.) - Vaccination de rappel jusqu'à l'âge de 20 ans - Vaccination de rattrapage des étudiants de l'enseignement supérieur non universitaire
Polio: Imovax Polio®	Demandeurs d'asile et personnes provenant de pays où circule le virus de la poliomyélite, voir https://www.itg.be/F/Article/vaccin-supplementaire-polio	/
Vaccin contre l'influenza	Résidents d'établissements de soins agréés (p.ex. maisons de repos et de soins)	/
Oreillons, rougeole, rubéole: M.M.R. VaxPro®	- Vaccination de rattrapage des personnes nées après 1970 qui n'ont pas reçu deux doses - Vaccination de rattrapage des demandeurs d'asile	- Vaccination de rattrapage des personnes jusqu'à l'âge de 20 ans n'ayant pas reçu deux doses - Vaccination de rattrapage des étudiants de l'enseignement supérieur non universitaire

¹ Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet (www.vaccinnet.be). En cas de problème: e-mail: vaccinnet@soins-et-sante.be L'enregistrement de chaque vaccination sur Vaccinnet est obligatoire.

² Vaccins à commander de préférence via <https://www.e-vax.be>; en cas de problème: e-mail à support@e-vax.be ou vaccination@one.be

- Pour la vaccination des patients sous traitement immunomodulateur, il est préférable de demander un avis spécialisé.
- Il n'existe aucune preuve d'une relation causale entre la vaccination et l'apparition d'une sclérose en plaques. Les données actuelles ne montrent pas non plus d'effet de la vaccination sur la survenue d'une nouvelle poussée, sauf avec le vaccin contre la fièvre jaune chez des patients atteints d'une sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions chez lesquels le risque de déclencher une poussée doit être mis en balance avec le risque de fièvre jaune.
- Il n'existe aucun argument scientifique pour établir un lien de causalité entre la vaccination et l'autisme.

Administration et posologie

- Le schéma d'administration pour les vaccinations de base chez les nourrissons, enfants et adolescents, est repris dans Tableau 12a.
- En cas de vaccination incomplète, des vaccinations de rattrapage sont généralement possibles et souhaitables; voir la fiche «Vaccination de rattrapage» du Conseil Supérieur de la Santé, via www.health.belgium.be/fr/vaccination-de-rattrapage-2013
- Pour obtenir une réponse immunitaire suffisante au vaccin, il est essentiel de bien respecter les intervalles indiqués et l'âge minimum.
- Site d'injection
 - Les vaccins injectables sont en principe injectés par voie intramusculaire; certains vaccins peuvent aussi être administrés par voie sous-cutanée; le vaccin contre la tuberculose est administré par voie intradermique. Les vaccins qui contiennent de l'aluminium ou certains autres adjuvants ne peuvent en principe pas être administrés par voie sous-cutanée.

- Chez les patients avec un risque de saignement (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par des anticoagulants), l'administration par voie intramusculaire est souvent évitée (risque d'hématome), et les vaccins sont alors administrés par voie sous-cutanée. Le risque d'hématome est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge \geq 23 ou diamètre \leq 0,6 mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).
- L'injection intramusculaire chez les enfants de moins d'un an se fait de préférence au niveau de la face antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes, elle se fait de préférence dans le haut du bras (muscle deltoïde).
- L'injection sous-cutanée chez les enfants de moins d'un an se fait habituellement au niveau de la cuisse. Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes, elle se fait de préférence au niveau de la face dorsale du bras, en particulier dans la région tricipitale.
- L'administration intravasculaire doit absolument être évitée.

12.1.1. VACCINS ANTIVIRAUX

Les vaccins antiviraux sont constitués de virus vivants moins virulents (atténués), de virus inactivés, d'antigènes extraits de virus ou obtenus par génétique.

12.1.1.1. Vaccin contre la poliomyélite

Le vaccin injectable contient des antigènes inactivés des 3 types de poliovirus (type 1, 2 et 3).

Positionnement

– Voir 12.1.

– La vaccination contre la poliomyélite avant l'âge de 18 mois est la seule vaccination obligatoire en Belgique.

– Chez les personnes qui arrivent en Belgique d'un pays où le poliovirus circule (voir plus loin), il faut contrôler si elles ont été vaccinées contre la polio. Si cela n'est pas clair, une vaccination contre la polio doit être administrée le plus rapidement possible. Si la vaccination de base n'a pas été faite ou si le statut vaccinal n'est pas connu, une vaccination de base complète est instaurée le plus rapidement possible.

– Voyages: une vaccination de rappel après l'âge de 16 ans (unique) est recommandée lors de voyages dans des régions à risque (Afrique, Asie). Chez une personne qui entreprend un voyage de plus de 4 semaines vers un pays où le poliovirus circule, une vaccination de rappel avec une dose du vaccin est nécessaire, même si une vaccination de rappel a été effectuée auparavant; pour la liste actuelle des pays concernés, voir www.itg.be/F/Article/vaccin-supplementaire-polio. Cette vaccination de rappel doit être effectuée entre les 4 semaines et 12

mois avant de quitter ces pays [voir *Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la poliomyélite fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Primovaccination des enfants (en utilisant le vaccin hexavalent, à partir de l'âge de 8 semaines, 4 doses au total): voir *Tableau 12a. dans 12.1.*

– Primovaccination des enfants par le vaccin contre la polio uniquement (à partir de l'âge de 8 semaines, trois doses au total): les deux premières doses avec un intervalle de 8 semaines pendant la première année de vie; la troisième dose dans la deuxième année de vie (avant l'âge de 18 mois), au moins 6 mois après la deuxième dose.

– Une injection de rappel est indiquée à l'âge de 5 à 7 ans.

– Vaccination contre la poliomyélite chez les adolescents et les adultes (ayant récemment émigré d'une région à risque ou voyageant vers des zones à risques): en cas de vaccination antérieure complète, une vaccination de rappel (éventuellement par un vaccin combiné) à partir de l'âge de 16 ans offre une protection à vie. Si la vaccination de base n'a pas été faite ou si le statut vaccinal n'est pas connu, le schéma complet doit être effectué [voir *Folia de mai 2014*].

IMOVAX POLIO (Sanofi Belgium)

virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
 susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 9,65 €
 (contient: néomycine, polymyxine B et streptomycine)

12.1.1.2. Vaccin contre la rougeole

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Positionnement

– Voir 12.1.

– La vaccination contre la rougeole a pour objectif de réduire les complications graves liées à la rougeole telles que l'encéphalite (1 cas sur 1.000) et les surinfections bactériennes (otite, pneumonie).

– L'âge recommandé pour la première vaccination est de 12 mois; une deuxième dose est recommandée, dans les avis les plus récents du Conseil Supérieur de la Santé, entre l'âge de 7 à 9 ans (auparavant entre l'âge de 10 et 13 ans).

– Parfois, des enfants âgés de 6 à 12 mois sont déjà vaccinés «provisoirement»; c'est le cas lors d'une épidémie de rougeole, chez des enfants qui vivent en institution ou qui ont un risque élevé de contamination (p.ex. en cas de voyage dans un pays où la rougeole est endémique) ou de complications (p.ex. chez des enfants atteints de mucoviscidose, maladies cardiaques). Chez ces enfants, une vaccination complète doit encore être effectuée à partir de l'âge de 12 mois (voir rubrique «Administration et posologie»).

– Deux doses du vaccin confèrent chez plus de 95% des personnes vaccinées une protection prolongée (probablement à vie) contre la rougeole.

– Pour enrayer les épidémies de rougeole, il faut atteindre un taux de vaccination très élevé (> 95%), ce qui est seulement possible avec une vaccination de base de 2 doses.

– Il est recommandé de vacciner contre la rougeole les personnes nées à partir de 1970 qui n'ont jamais eu la rougeole et qui n'ont pas été (complètement) vaccinées contre la rougeole.

– Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

– Voyages: il est important de vérifier et de compléter l'état de vaccination contre la rougeole, surtout lorsque l'on voyage dans des zones à risque. Chez les enfants de moins de 12 mois, une vaccination précoce est recommandée lorsqu'ils voyagent dans des zones à risque [voir Folia de mai 2019].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la rougeole fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.). Dans le cadre de l'objectif d'élimination de la rougeole, le Conseil Supérieur de la Santé a abaissé l'âge de la 2^e dose à 7 à 9 ans (avis 9141, 2019). Dans la Fédération Wallonie-Bruxelles, dès l'année scolaire 2020-2021, la 2^e dose sera administrée à l'âge de 7 à 8 ans (voir Tableau 12a.). En Communauté flamande, on continuera pour le moment à administrer la 2^e dose à l'âge de 10 à 11 ans (situation au 01/01/21).

– Chez les personnes non vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle.

Le vaccin monovalent contre la rougeole n'est plus commercialisé en Belgique. Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

12.1.1.3. Vaccin contre les oreillons

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Positionnement

– Voir 12.1. et Folia de septembre 2012.

– La vaccination contre les oreillons a pour objectif d'éviter des complications telles que la pancréatite, la méningite, la surdité (parfois définitive), l'orchite postpubertaire (avec un faible risque de stérilité définitive) et l'ovaire.

– Chez plus de 80 % des enfants vaccinés, la séroconversion est obtenue par la vaccination de base complète. L'affinité des anticorps générés n'est pas aussi élevée pour toutes les souches du virus des oreillons, et la protection diminue légèrement au fil des années.

– Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

– La vaccination après un contact avec le virus naturel des oreillons n'offre pas de protection supplémentaire.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre les oreillons fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

Le vaccin monovalent contre les oreillons n'est plus commercialisé en Belgique. Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

12.1.1.4. Vaccin contre la rubéole

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Positionnement

– Voir 12.1.

– La vaccination contre la rubéole a pour objectif de prévenir les malformations congénitales et les retards de développement survenant chez des enfants nés de mères infectées au cours des trois premiers mois de la grossesse (syndrome de rubéole congénitale).

– La détermination systématique du taux d'anticorps ne se justifie que chez les femmes susceptibles de tomber enceintes. La vaccination est recommandée chez les femmes souhaitant une grossesse et qui n'ont pas été vaccinées et n'ont pas d'anticorps contre la rubéole. La vaccination contre la rubéole est aussi recommandée immédiatement après l'accouchement chez les femmes ne possédant pas d'anticorps contre la rubéole; cette vaccination peut se faire même en cas d'allaitement (sauf si le nourrisson a une immunité réduite).

– Chez plus de 90% des enfants vaccinés, la séroconversion est obtenue par la vaccination de base complète.

– Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la rubéole fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

– La vaccination est recommandée chez les adultes n'ayant pas été vaccinés pendant l'enfance, certainement chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'anticorps contre la rubéole. L'anamnèse relative à une éventuelle rubéole antérieure ne suffit pas.

Le vaccin monovalent contre la rubéole n'est plus commercialisé en Belgique. Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

12.1.1.5. Vaccin contre l'influenza

Pour la saison 2020 - 2021, seuls des vaccins antigrippaux tétravalents sont disponibles, c'est-à-dire avec 2 composantes du virus de l'influenza A et 2 composantes du virus de l'influenza B. Ce sont tous des vaccins injectables «inactivés».

Les vaccins contre l'influenza contiennent les deux glycoprotéines membranaires des virus influenza A et influenza B: l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Chez l'homme, on connaît pour l'influenza A trois sous-types principaux de l'antigène H (H₁, H₂ et H₃) et deux sous-types de l'antigène N (N₁ et N₂). Les variations subies par les antigènes H et/ou N sont radicales (*shift*), ou plus fréquemment, mineures (*drift*).

La composition des vaccins est adaptée chaque année conformément aux prescriptions de l'Organisation Mondiale de la Santé. La liste des vaccins adaptés à la prochaine saison hivernale est publiée chaque année dans les Folia d'août.

Positionnement

– Voir 12.1. et l'article annuel sur l'influenza dans les Folia d'août.

– Chez les patients avec une affection sous-jacente grave et les immunodéprimés, on admet que le rapport coût-bénéfice de la vaccination contre l'influenza est favorable. La place de la vaccination contre l'influenza dans beaucoup d'autres groupes, p.ex. chez les personnes en bonne santé entre 50 et 65 ans ou les personnes obèses, n'est pas claire. C'est ce qui explique aussi les divergences entre les recommandations provenant de différentes instances.

– Vacciné ou non, une bonne hygiène de base des mains, de l'éternuement et de la toux reste importante pour limiter la propagation du virus de l'influenza.

– La détermination des groupes à risque, comme stipulé dans l'avis du Conseil Supérieur de la Santé, se fait surtout sur base d'un consensus.

– La question de savoir dans quelle mesure la vaccination du personnel de santé a un impact sur la morbidité et la mortalité liées à la grippe chez les patients vulnérables nécessite des recherches plus approfondies [voir Folia augustus 2017].

– Les différentes méthodes de préparation utilisées n'entraînent pas de différences cliniquement significatives entre les vaccins.

– L'INAMI prévoit un remboursement des vaccins contre la grippe pour certains groupes de patients (p.ex. les personnes de plus de 50 ans, les personnes atteintes d'une affection cardiaque ou rénale chronique). Pour obtenir le remboursement, la mention «Tiers payant applicable» doit figurer sur la prescription. Si le médecin indique sur l'ordonnance «vaccin antigrippal» au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien détermine lequel des vaccins disponibles est délivré.

– La disponibilité de l'oseltamivir (voir 11.4.2.) ne change rien aux recommandations concernant la vaccination.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– Voir l'avis du CSS (Avis 9581, saison 2020-2021).

– Le Conseil Supérieur de la Santé a défini des groupes à risque pour la grippe saisonnière, et ce selon un ordre de priorité dans le cas où une pénurie du vaccin contre l'influenza surviendrait. Il s'agit des groupes suivants.

- Groupe 1: personnes avec un risque accru de complications en cas de grippe, c.-à-d.

- toutes les femmes enceintes, quel que soit leur stade de grossesse;

- les patients à partir de l'âge de 6 mois atteints d'une affection chronique sous-jacente (même stabilisée) pulmonaire, cardiaque, hépatique ou rénale, d'une maladie métabolique ou neuromusculaire, de troubles de l'immunité (naturels ou induits) ou avec un IMC > 35;
- les personnes à partir de 65 ans;
- les personnes vivant en institution;
- les enfants de 6 mois à 18 ans sous traitement chronique par l'acide acétylsalicylique.

- Groupe 2: les personnes actives dans le secteur des soins de santé.

- Groupe 3: toutes les personnes vivant sous le même toit que

- les personnes à risque du groupe 1;
- les enfants de moins de 6 mois.

- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination aussi chez toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans, même si elles ne présentent pas d'affection à risque, surtout si elles fument, consomment de l'alcool de façon excessive ou sont obèses (IMC>30).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

- Fièvre, céphalées, myalgies.
- Réactions allergiques telles que urticaire, rash.
- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.

Interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1. et *Folia de novembre 2013 et Folia d'août 2018*.

– La vaccination contre l'influenza est recommandée explicitement par le Conseil Supérieur de la Santé pour toutes les femmes qui sont enceintes au moment de la saison grippale.

– L'ampleur des bénéfices pour la santé de la vaccination chez la femme enceinte en bonne santé est incertaine, mais le risque de complications de la grippe chez la femme enceinte serait plus élevé que dans la population générale. Les données disponibles ne montrent aucun risque de la vaccination pour l'enfant à naître. Lorsque la femme est vaccinée en période de grossesse, l'enfant naît avec des anticorps contre l'influenza, ce qui confère une protection partielle. L'expérience de la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes au cours du premier trimestre est moindre que chez les femmes au cours des deuxième et troisième trimestres.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Le vaccin est en principe administré avant la période épidémique (c.-à-d. en octobre ou novembre).

– Les vaccins contre l'influenza sont de préférence administrés par voie intramusculaire; pour Influvac tetra® et Vaxigrip tetra®, l'administration par voie sous-cutanée est à envisager selon les RCP, chez les patients avec une tendance accrue aux saignements (voir 12.1.).

– Chez les enfants de moins de 6 mois, la vaccination contre l'influenza n'est pas recommandée en raison de la faible réponse immunitaire. Ils peuvent être partiellement protégés en vaccinant la mère pendant la grossesse (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).

– Une seule dose suffit. Ce n'est que chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant jamais été vaccinés auparavant et chez lesquels la vaccination est indiquée (voir la rubrique «Positionnement»), que deux injections à au moins un mois d'intervalle sont recom-

mandées (la deuxième injection de préférence avant décembre).

– En ce qui concerne l'âge à partir duquel le vaccin contre l'influenza peut être utilisé, il existe des différences selon les RCP: α -RIX-Tetra® et Vaxigrip tetra® à partir de l'âge de 6 mois; Influvac Tetra® à partir de 3 ans.

12.1.1.5.1. Vaccins hiver 2020-2021

Voir *Folia d'août 2020*.

α -RIX-TETRA 2020-2021 (GSK) ▼

virus influenza (inactivés, tétravalent)
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! O 16,55 €
(contient: gentamicine et protéines d'œuf de poulet)

INFLUVAC TETRA 2020-2021 (Mylan EPD) ▼

virus influenza (inactivés, tétravalent)
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! O 16,55 €
(contient: gentamicine et protéines d'œuf de poulet)

VAXIGRIP TETRA 2020-2021 (Sanofi Belgium) ▼

virus influenza (inactivés, tétravalent)
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! O 16,55 €
(contient: néomycine et protéines d'œuf de poulet)

12.1.1.6. Vaccin contre l'hépatite A

Le vaccin contre l'hépatite A est constitué de virus inactivés.

Le vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A est discuté en 12.1.3.3.

Positionnement

– Voir 12.1.

– Après un contact à risque, la vaccination est proposée aux personnes non vaccinées dans les deux semaines. Le vaccin entraîne très rapidement la production d'anticorps et le temps d'incubation de l'hépatite A est assez long. Dans cette indication, il ne faut pas utiliser de vaccin combiné (trop faiblement dosé).

– Chez les personnes nées avant 1960, il est recommandé de déterminer le taux d'anticorps contre le virus de l'hépatite A avant de vacciner; en présence d'anticorps, il est en effet inutile de vacciner.

– Le risque de contamination est élevé dans certains groupes professionnels telles les personnes exposées aux eaux usées et aux fèces, chez les toxicomanes et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

– Le vaccin contre l'hépatite A est remboursé par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque

accru d'infection [voir www.fedris.be, terme de recherche: «remboursement des vaccins»].

– L'immunité acquise après l'administration de deux doses du vaccin monovalent persiste fort probablement à vie.

– Voyages: la vaccination est fortement recommandée lors de voyages vers des régions à risque [voir *Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination des groupes suivants (Avis 8815, 2013, adultes).

- Voyageurs vers des régions endémiques.
- Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.
- Candidats à une greffe hépatique.
- Patients atteints d'une affection hépatique chronique (notamment les patients atteints d'hépatite B ou d'hépatite C).
- Patients hémophiles.
- Personnes en contact avec un patient atteint d'hépatite A.
- Personnel et résidents d'institutions pour personnes atteintes d'un retard mental.
- Enfants et adolescents d'immigrés se rendant dans leur pays d'origine si l'hépatite A y est endémique [voir *Folia d'avril 2009*].
- Personnes actives dans la chaîne alimentaire.
- Personnes en contact étroit avec un enfant adopté récemment provenant d'un pays où l'hépatite A est endémique.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Deux injections, avec un intervalle de 6 à 12 mois (Havrix®), de 6 à 18 mois (Vaqta®) ou de 6 à 36 mois (Avaxim®). En principe, un schéma non terminé ne doit pas être redémarré. Même si plusieurs années se sont écoulées depuis la première dose, une personne immunocompétente peut entretemps être considérée comme protégée, et la deuxième dose suffit pour compléter le schéma de vaccination et obtenir une protection à vie.

– Pour les voyageurs, la première injection doit se faire en principe au moins deux semaines avant le départ, mais la vaccination juste avant le départ reste

justifiée, le schéma étant alors complété ultérieurement.

– Les vaccins contre l'hépatite A sont administrés de préférence par voie intramusculaire; une administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients avec un risque accru de saignement (*voir 12.1.*).

AVAXIM (Sanofi Belgium)

virus de l'hépatite A (inactivés)
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 160 U/0,5 ml R/ 43,31 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; à partir de l'âge de 16 ans; contient: aluminium et néomycine)

HAVRIX (GSK)

virus de l'hépatite A (inactivés)
susp. inj. i.m./s.c. Junior [ser. préremplie]
1 x 720 U.Elisa/0,5 ml R/ 30,04 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 1.440 U.Elisa/1 ml R/ 45,66 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; 720 U: à partir de l'âge d'un an et jusqu'à 15 ans; 1.440 U: à partir de l'âge de 16 ans; contient: aluminium et néomycine)

VAQTA (MSD)

virus de l'hépatite A (inactivés)
susp. inj. i.m./s.c. Junior [ser. préremplie]
1 x 25 U/0,5 ml R/ 30,04 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 50 U/1 ml R/ 45,66 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; 25 U: à partir de l'âge d'un an et jusqu'à 17 ans; 50 U: à partir de l'âge de 18 ans; contient: aluminium, latex et néomycine)

12.1.1.7. Vaccin contre l'hépatite B

Ce vaccin est constitué de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs), obtenu par génie génétique.

Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est discuté en 12.1.3.3.

Positionnement

– *Voir 12.1.*

– Chez les enfants et les adolescents qui ont été correctement vaccinés, plus de 95% répondent bien au vaccin, et un contrôle du taux d'anticorps ou une vaccination de rappel ne sont dès lors pas recommandés.

– Chez la plupart des adultes, on admet qu'il existe une protection à vie contre la maladie et le portage chronique après une vaccination complète (3 doses suivant le schéma).

– Un contrôle du taux d'anticorps (anti-HBs) 1 à 3 mois après la primovaccination est seulement recommandé dans certains groupes à haut risque (p.ex. patients immunodéprimés, professionnels de la santé, patients sous dialyse rénale chronique) (*voir rubrique «Administration et posologie»*).

– Le vaccin est remboursé par l'INAMI dans certaines tranches d'âge et certains groupes à risque, et par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection (*voir www.fedris.be*; terme de recherche: «remboursement des vaccins»).

– Voyages: la vaccination est recommandée lors de voyages vers des régions à risque et pour les voyageurs ayant des comportements à risque (*voir Folia de mai 2019*).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre l'hépatite B fait partie du calendrier vaccinal de base (*voir Tableau 12a. dans 12.1.*).

– Voir l'avis du CSS (*Avis 8816, 2013, adultes*).

– La vaccination est également recommandée chez

- certaines catégories de patients (tels que patients hémophiles et patients en hémodialyse)
- certaines catégories de travailleurs, notamment le personnel médical (*voir www.fedris.be*)
- certains voyageurs, selon la destination (*voir rubrique «Positionnement»*)
- certains groupes à risque : homosexuels masculins, prostitué(s), toxicomanes, patients ayant reçu un diagnostic d'infection sexuellement transmissible, personnes ayant plusieurs partenaires sexuels, personnes atteintes de troubles hépatiques chroniques (qui ne sont pas dus à l'hépatite B), personnes diabétiques de type 1 ou 2.

Contre-indications, interactions et précautions particulières

– *Voir 12.1.*

Effets indésirables

- Réactions locales: fréquent.
- Symptômes généraux tels que fièvre (rare); apnée chez les enfants prématurés (rare).

Grossesse et allaitement

– *Voir 12.1.*

Administration et posologie

– *Voir 12.1.*

– Primovaccination des enfants: *voir Tableau 12a. dans 12.1.*

– Chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs, il convient d'administrer dans les 12 heures suivant la naissance, une dose du vaccin pédiatrique ainsi qu'une dose d'immunoglobulines contre l'hépatite B (*voir*

12.2.2.) en des sites distincts; à l'âge de 8 semaines, le schéma de primo-vaccination classique des nourrissons sera débuté.

– Primovaccination si pas de vaccination chez le nourrisson:

- enfants jusqu'à 15 ans: 3 doses de la forme pédiatrique (schéma 0-1-6 mois);
- schéma alternatif chez les jeunes adolescents (10 à 15 ans): 2 doses du vaccin pour adulte (schéma 0-6 mois);
- adultes: 3 doses du vaccin pour adultes (schéma 0-1-6 mois).

– Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, on utilise des doses plus élevées d'antigène HBs (Hbvaxpro® 40 µg: schéma 0-1-6 mois; Engerix-B® 2 x 20 µg: schéma 0-1-2-6 mois), ou bien le vaccin Fendrix® (20 µg: schéma 0-1-2-6 mois).

– Revaccination (après primovaccination complète) des adultes à haut risque ayant un taux d'anticorps < 10 UI/litre: soit recommencer un schéma complet, soit administrer 2 doses simultanément (bras gauche et droit) et, deux mois plus tard, à nouveau 2 doses simultanément (bras gauche et droit).

– Les vaccins contre l'hépatite B sont administrés de préférence par voie intramusculaire; pour Engerix-B® et Hbvaxpro®, une administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients avec un risque accru de saignement (voir 12.1.).

ENGERIX-B (GSK)

virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
susp. inj. i.m./s.c. Junior [ser. préremplie]
1 x 10 µg/0,5 ml R/b! O 17,37 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 20 µg/1 ml R/b! O 26,89 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; contient: aluminium et levure)

FENDRIX (GSK)

virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 20 µg/0,5 ml R/b! O 54,75 €
(contient: adjuvant, aluminium et levure)

HBVAXPRO (MSD)

virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
susp. inj. i.m./s.c. [flac.]
1 x 40 µg/1 ml R/b! O 62,14 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 10 µg/1 ml R/b! O 22,22 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; contient: aluminium, latex et levure)

12.1.1.8. Vaccin contre la rage

Vaccin à base du virus inactivé.

Positionnement

– Voir 12.1.

– Il est essentiel de soigner la plaie rapidement et soigneusement avec du savon et de bien rincer.

– La rage symptomatique est toujours mortelle.

– La vaccination préventive contre la rage («Rabies PrEP») n'est recommandée que pour certains voyageurs et pour des groupes professionnels spécifiques [voir <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf> et <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9499-fiche-vaccination-rage>].

– La vaccination PrEP contre la rage ne confère pas une protection complète et seulement pour une courte période. En cas de risque potentiel (morsure suspecte ou égratignure), une «prophylaxie post-exposition» («Rabies PEP») doit toujours être effectuée. Lorsqu'une vaccination préventive a été effectuée, le nombre de doses vaccinales est moins élevé que si l'on n'a pas été vacciné préalablement, et des immunoglobulines antirabiques spécifiques (HRIG) ne sont pas nécessaires.

– L'Institut de Médecine Tropicale (IMT) est le centre d'expertise pour la rage en Belgique, et est compétent pour la «prophylaxie post-exposition» contre la rage («Rabies PEP») chez les personnes qui ont été potentiellement exposées au virus de la rage, par exemple après une morsure d'animal lors d'un voyage. Pour plus d'informations, voir <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf>.

– Voyages: la vaccination est recommandée lors de certains voyages vers des zones à haut risque [voir *Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– Voir l'avis du CSS (Avis 9499, 2019).

– A titre préventif chez les personnes professionnellement exposées au virus, et chez certains voyageurs dans des régions à risque où l'accès aux soins de santé est limité.

– Morsure ou égratignure suspecte (prophylaxie post-exposition).

Contre-indications

– Voir 12.1.

– Étant donné que la rage est une maladie mortelle, il n'existe aucune contre-indication pour une prophylaxie contre la rage lors d'une exposition à risque élevé ou pour une prophylaxie post-exposition chez un nourrisson, une femme enceinte ou une personne immunodéprimée.

Effets indésirables

- Réactions locales, telles que érythème, douleur, œdème et induration au site d'injection.
- Fièvre, céphalées.

Grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Schéma de vaccination préventive («Rabiès PrEP») : 2 injections i.m. à au moins 7 jours d'intervalle (il existe aussi un schéma de vaccination intradermique).

RABIPUR (GSK)

virus de la rage (inactivés)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + ser. préremplie]
2,5 UI + 1 ml solv. R/b O 56,45 €
(contient: néomycine)

12.1.1.9. Vaccin contre la varicelle et vaccin contre le zona

Les vaccins contre la varicelle sont à base de virus vivants atténués.

Les vaccins contre le zona sont de deux types : un vaccin à base de virus vivant atténué, et un vaccin à base d'antigène (glycoprotéine E) du virus varicelle-zona obtenu biogénétiquement.

Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et la varicelle est abordé au point 12.1.3.2.

Positionnement

- Voir 12.1.
- Vaccination contre la varicelle [voir *Folia d'avril 2018*]
 - Il n'est pas recommandé de vacciner systématiquement contre la varicelle.
 - La vaccination est toutefois recommandée dans certains groupes à risque (lorsqu'est planifié un traitement immunosuppresseur, une chimiothérapie ou une transplantation d'organe) chez les personnes n'ayant pas encore fait la varicelle.
 - La vaccination peut également être utile pour protéger d'autres personnes vulnérables, par exemple en vaccinant les personnes non immunes travaillant dans le secteur de soins de santé ou en contact étroit avec des patients immunodéprimés.
 - La vaccination contre la varicelle reste utile dans les 3 jours suivant un contact avec une personne infectée.
- Vaccination contre le zona (herpès zoster) [voir la *Fiche de Transparence*

«Zona», *Folia d'avril 2018 et Folia de juillet 2020*]

- La vaccination systématique des adultes contre le zona n'est pas recommandée.
 - Vaccin vivant :
 - Compte tenu de l'efficacité limitée du vaccin, des incertitudes quant à la durée de protection et du coût élevé, il n'est pas possible de définir un groupe cible pour lequel la vaccination devrait être encouragée.
 - La protection semble avoir pratiquement disparu après 8 ans.
 - Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, la morbidité due au zona et à la névralgie post-herpétique est plus importante, mais l'efficacité du vaccin vivant est mal documentée.
 - Le risque de zona et de névralgie post-herpétique est également plus élevé chez les patients immunodéprimés, mais le vaccin vivant ne peut pas leur être administré.
 - Vaccin recombinant :
 - Des preuves indirectes suggèrent une meilleure protection contre l'herpès zoster avec le vaccin recombinant qu'avec le vaccin vivant.
 - La question de savoir si le vaccin recombinant offre une meilleure protection contre les névralgies post-herpétiques que le vaccin vivant, et s'il est plus efficace chez les personnes de plus de 80 ans, n'a pas fait l'objet de comparaisons directes.
 - Il semble que la protection avec le vaccin recombinant reste élevée au moins 4 ans après la vaccination, mais un suivi plus long est nécessaire.
 - Il n'est pas contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées, contrairement au vaccin vivant, mais l'expérience chez ces patients est limitée. Comme pour tout vaccin non vivant, l'efficacité dans ce type de population peut être diminuée.
- Avis du Conseil Supérieur de la Santé**
- Varicelle. Voir l'avis du CSS (Avis 9212, 2017). La vaccination systématique des enfants contre la varicelle n'est pas recommandée, mais la vaccination peut être envisagée de manière individuelle. La vaccination contre la varicelle est toutefois recommandée dans les groupes à risque suivants :
 - les professionnels de la santé non immunisés et d'autres personnes non

immunisées fréquemment en contact avec des patients immunodéprimés ou des jeunes enfants;

- les enfants, adolescents ou adultes n'ayant pas encore fait la varicelle et chez qui un traitement immunosuppresseur ou une transplantation d'organe est planifié;

- femmes non immunes souhaitant une grossesse;

- adolescents et jeunes adultes sans antécédents de varicelle;

– Zona. Voir l'avis du CSS (Avis 9209, 2017). La vaccination systématique des adultes contre l'herpès zoster n'est pas recommandée. La vaccination contre l'herpès zoster peut être envisagée de manière individuelle chez toute personne de 65 à 79 ans, et dès 50 ans chez les personnes chez qui un traitement immunosuppresseur est prévu. Cet avis concerne le vaccin vivant contre le zona. Il n'y a pas encore d'avis du CSS concernant le vaccin recombinant contre le zona (situation au 01/01/21).

Contre-indications

– Voir 12.1., et pour les vaccins vivants, entre-autres immunodéficience ou immunosuppression et **grossesse**.

Effets indésirables

– Réactions au site d'injection (douleur, érythème ou induration).

– Réaction cutanée type varicelle.

– Fièvre.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

– **Vaccins vivants: la grossesse est une contre-indication; il est préférable de ne pas débuter une grossesse dans les 4 semaines qui suivent la vaccination (voir 12.1.).**

Interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

– Chez les adultes et les adolescents, une détermination du taux d'anticorps est recommandée avant d'envisager la vaccination contre la varicelle.

– Lorsqu'une personne présente une éruption cutanée post-vaccinale après la vaccination contre la varicelle ou contre le zona, elle doit éviter tout contact avec des patients immunodéprimés.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Le vaccin contre la varicelle n'est pas interchangeable avec les vaccins contre la zona.

– Vaccin contre la varicelle: deux injections avec un intervalle de 4 à 6 semaines (Varilrix: s.c.; Varivax: s.c. ou i.m.).

– Vaccin vivant contre le zona: une seule injection s.c. ou i.m. La nécessité d'une vaccination de rappel n'est pas établie.

– Vaccin recombinant contre le zona: deux injections i.m. (schéma 0- 2 à 6 mois). La nécessité d'une vaccination de rappel n'est pas établie.

– En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

Vaccin contre la varicelle

VARILRIX (GSK)

virus de la varicelle (vivants atténués)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ O 48,89 €
(contient: néomycine)

VARIVAX (MSD)

virus de la varicelle (vivants atténués)
susp. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,7 ml solv. R/ 52,52 €
(contient: gélatine et néomycine)

Vaccin contre le zona

SHINGRIX (GSK) ▼

virus de la varicelle-zona
(glycoprotéine E, biosynthétique)
susp. inj. (pdr + susp.) i.m. [2x flac.]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 170,26 €
(contient: adjuvant)

ZOSTAVAX (MSD)

virus de la varicelle-zona (vivants atténués)
susp. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,65 ml solv. R/ 137,40 €
(contient: gélatine et néomycine)

12.1.1.10. Vaccin contre le rotavirus

Il existe deux vaccins vivants contre les infections à rotavirus: un vaccin constitué d'un seul sérotype (humain) et un autre constitué de 5 sérotypes (humains-bovins). Ces vaccins sont administrés par voie orale.

Positionnement

– Voir 12.1. et *Folia d'octobre 2017*.

– La vaccination s'est avérée efficace pour prévenir les formes graves de gastro-entérite à rotavirus et réduire le nombre d'hospitalisations. Dans des pays comme le nôtre avec un risque très faible de complications, la vaccination contre le rotavirus est moins essentielle que d'autres vaccinations.

- Le risque d’invagination intestinale après la vaccination, bien que rare, doit toujours être pris en compte, d’autant plus qu’il n’est pas possible de définir quels sont les facteurs de risque de survenue d’une invagination intestinale après la vaccination contre le rotavirus.
- Ces vaccins ne sont pas mis gratuitement à disposition par la Fédération Wallonie-Bruxelles et la Communauté flamande mais sont partiellement remboursés par l’INAMI.
- Aucun argument ne permet à l’heure actuelle de dire qu’un vaccin soit supérieur à un autre en termes d’efficacité, mais le nombre d’administrations varie toutefois d’un vaccin à l’autre [voir rubrique «Posologie»].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre le rotavirus fait partie du calendrier vaccinal de base (Tableau 12a. dans 12.1.).

Contre-indications

- Voir 12.1., notamment immunodéficience ou immunosuppression (vaccin vivant).
- Antécédents d’invagination intestinale.
- La vaccination ne peut plus se faire après l’âge de 6 mois.

Effets indésirables

- Symptômes généraux (irritabilité, fièvre).
- Troubles gastro-intestinaux (p.ex. manque d’appétit, vomissements, diarrhée).
- Risque légèrement accru d’invagination intestinale, surtout dans les premières semaines suivant la première vaccination [voir Folia d’octobre 2017].

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Il est préférable de différer la vaccination en cas de diarrhée ou de vomissements.
- En cas de régurgitation immédiate, une nouvelle dose peut être administrée.
- Un patient immunodéprimé doit éviter tout contact avec les selles d’un nourrisson vacciné pendant les 4 semaines qui suivent la vaccination de ce dernier.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Les vaccins contre le rotavirus sont administrés par voie orale, avant l’âge de 6 mois.

- Primovaccination des enfants, voir Tableau 12a. dans 12.1.

- Rotarix®: 2 doses, avec un intervalle d’au moins 4 semaines
- Rotateq®: 3 doses, avec des intervalles d’au moins 4 semaines

- Le même vaccin rotavirus doit à chaque fois être utilisé pour l’ensemble du schéma vaccinal.

- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d’effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l’instauration du traitement immunosuppresseur.

ROTARIX (GSK)

rotavirus, 1 type (vivants atténués) susp. (pdr + solv.) 1 x 1,5 ml	R/b! O	71,78 €
---	--------	---------

ROTARIX (Abacus)

rotavirus, 1 type (vivants atténués) susp. (pdr + solv.) 1 x 1,5 ml (distribution parallèle)	R/b! O	71,78 €
---	--------	---------

ROTATEQ (MSD)

rotavirus, 5 types (vivants atténués) sol. (unidoses) 1 x 2 ml	R/b! O	52,05 €
--	--------	---------

ROTATEQ (PI-Pharma)

rotavirus, 5 types (vivants atténués) sol. (unidoses) 1 x 2 ml (distribution parallèle)	R/b! O	52,05 €
--	--------	---------

12.1.1.11. Vaccin contre le papillomavirus humain

Il s’agit de vaccins recombinants constitués de protéines L1 de papillomavirus humain (HPV) de différents types: types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 pour Gardasil 9® (HPV9), types 16 et 18 pour Cervarix® (HPV2).

Positionnement

- Voir 12.1. et Folia d’avril 2018 (concernant l’avis du CSS, 2017) et Folia de juillet 2019 (concernant l’élargissement de la vaccination gratuite aux garçons).

- Types HPV impliqués dans le cancer ou les verrues génitales

- Les types 16 et 18 du HPV sont considérés comme responsables de 75 % environ des cas de cancer du col de l’utérus; les types 31, 33, 45, 52 et 58 de 15% supplémentaires des cas.

- Les types 6 et 11 du HPV sont responsables d’au moins 90 % des cas de verrues génitales.

- Les autres cancers susceptibles d’être associés à une infection par le HPV sont beaucoup plus rares (cancer de l’anus, du pénis, vaginal, de la vulve, oropharyngé).

– Afin d’obtenir une protection optimale, la vaccination doit être effectuée avant que la personne ne soit sexuellement active. Si la personne est déjà sexuellement active et qu’elle a déjà été infectée par un ou plusieurs types de virus présents dans le vaccin, l’avantage de la vaccination est considérablement réduit.

– Vaccination contre le HPV chez les filles

- Le plus grand bénéfice sur la santé de la vaccination HPV est attendu chez les femmes, en particulier dans la prévention du cancer du col de l’utérus. Un effet protecteur a été observé sur des lésions cervicales pré-malignes jusqu’à 10 ans après la vaccination; aucune donnée n’est encore disponible à plus long terme. Les taux d’anticorps restent encore élevés après 10 ans. Pour Gardasil 9®, la durée du suivi après la vaccination est limitée à 6 ans.

- Un dépistage régulier du cancer du col de l’utérus (frottis cervical) reste nécessaire même après la vaccination [voir «Recommandation de bonnes pratiques médicales Dépistage du cancer du col de l’utérus», via www.domusmedica.be].

– Vaccination contre le HPV chez les garçons

- Les garçons vaccinés sont protégés contre certains types oncogènes de HPV et contre les types de HPV responsables de la plupart des verrues anogénitales. Chez les garçons, le plus grand bénéfice est attendu dans le groupe de garçons qui auront plus tard des relations homosexuelles.

– En vaccinant à la fois filles et garçons, on s’attend à un renforcement de l’immunité de groupe.

– La vaccination offre une protection contre les types présents dans le vaccin. Des questions subsistent quant à la possibilité d’une protection croisée contre des types de HPV non présents dans le vaccin, et en ce qui concerne la durée exacte de la protection et le risque de «glissement» vers d’autres types.

– Le suivi de l’épidémiologie des infections par le HPV et des lésions et cancers liés au HPV est nécessaire pour bien définir le bénéfice de la vaccination sur l’incidence des cancers. Un tel suivi est également essentiel pour déterminer quelle sera la place, dans le futur, du dépistage du cancer du col de l’utérus parmi les générations vaccinées. – Le vaccin est coûteux. Un remboursement est prévu pour les jeunes filles qui, au moment de la première adminis-

tration, ont au moins 12 ans, mais pas encore 19 ans (situation au 01/01/2021).

– Le vaccin peut être obtenu gratuitement par le biais de la Fédération Wallonie-Bruxelles et la Communauté flamande pour les jeunes filles et garçons en deuxième année secondaire (Fédération Wallonie-Bruxelles) et en première année secondaire (Communauté flamande) (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*; situation au 01/01/2021).

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des lésions anogénitales précancéreuses, du cancer du col de l’utérus, de la vulve et du vagin et du cancer anal provoqués par certains types oncogènes de HPV.

– Les vaccins contenant également les HPV de type 6 et 11: aussi prévention des verrues génitales.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– Voir l’avis du CSS (Avis 9181, 2017).

– La vaccination systématique est conseillée chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans.

– La vaccination des filles et garçons contre le papillomavirus humain fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

– Chez les femmes et les hommes de 15 à 26 ans inclus, la vaccination peut être proposée de manière individuelle, tout en précisant que, s’ils sont déjà sexuellement actifs, le vaccin ne protège pas contre les types HPV vaccinaux déjà acquis.

– La vaccination est recommandée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d’autres hommes, et ce jusqu’à l’âge de 26 ans.

– Les patients transplantés et les patients infectés par le VIH constituent également un groupe cible.

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Douleur, érythème ou induration au site d’injection, pouvant persister plusieurs jours.

– Fièvre.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Interactions

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

- Chez les filles et garçons âgés de 9 à 13-14 ans, on utilise un schéma de 2 injections intramusculaires: schéma 0 - 5 à 13 mois pour Cervarix® et Gardasil 9®.
- Chez les autres personnes, la vaccination consiste en 3 injections intramusculaires (0-2-6 mois pour Gardasil 9®, et 0-1-6 mois pour Cervarix®).
- La nécessité d'une vaccination de rappel n'est pas encore connue.

CERVARIX (GSK)

papillomavirus humain de types 16, 18
(protéines L1, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 69,58 €
(contient: adjuvant et aluminium)

CERVARIX (PI-Pharma)

papillomavirus humain de types 16, 18
(protéines L1, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 69,58 €
(contient: adjuvant et aluminium; distribution parallèle)

GARDASIL 9 (MSD)

papillomavirus humain de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (protéines L1, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 135,40 €
(contient: aluminium et levure)

12.1.1.12. Vaccin contre la fièvre jaune

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Positionnement

- Voir 12.1.
- Voyages: la vaccination est indiquée lors de voyages dans des régions d'Afrique et d'Amérique du Sud où la fièvre jaune est endémique [voir <https://www.itg.be/F/Article/certificat-de-vaccination-contre-la-fièvre-jaune-valable-a-vie-les-exceptions-et-Folia-de-mai-2019>]. La preuve de vaccination est exigée dans certains pays pour obtenir l'accès au pays. Le certificat de vaccination contre la fièvre jaune est valable à vie depuis 2016. Étant donné qu'il n'est pas certain que tout le monde soit efficacement protégé à vie après une vaccination unique, une vaccination de rappel est recommandée pour certaines personnes:

- tout voyageur qui se rend à nouveau dans une zone à haut risque: une vaccination de rappel unique est recommandée au moins 1 mois après la première dose;
- personnes immunodéprimées (HIV, immunothérapie), femmes enceintes et enfants < 2 ans: doivent recevoir l'avis d'un centre agréé de vaccination contre la fièvre jaune pour évaluer si des mesures supplémen-

taires (détermination du taux d'anticorps ou vaccination de rappel) sont nécessaires.

- Cette vaccination ne peut être effectuée que par des médecins attachés aux centres habilités (voir www.wanda.be).

Contre-indications

- Voir 12.1., notamment immunodéficience ou immunosuppression (vaccin vivant).
- Allergie de type anaphylactique aux protéines de poulet et d'œufs.
- Age inférieur à 6 mois.
- Anomalies du thymus.
- **Grossesse** (sauf en cas de très haut risque d'infection).

Effets indésirables

- Érythème parfois douloureux ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Syndrome grippal (myalgies avec parfois une fièvre légère et des céphalées) 5 à 10 jours après la vaccination: fréquent (10 à 30%).
- Fièvre: parfois.
- Réactions allergiques: très rare.
- Exceptionnellement, des effets indésirables pouvant être fatals, avec des symptômes comparables à ceux de la fièvre jaune; ces effets indésirables ont seulement été observés lors de la primovaccination, jusqu'à 1 mois après la vaccination, et ils sont un peu plus fréquents chez les personnes de plus de 60 ans, les nourrissons et les personnes immunodéficientes.

Grossesse et allaitement

– **Grossesse: la vaccination est en principe contre-indiquée; il est également préférable de ne pas débiter une grossesse dans les 4 semaines suivant la vaccination (voir 12.1.). S'il existe un risque réel d'exposition à la fièvre jaune, le vaccin peut tout de même être administré à la femme enceinte.**

– **Allaitement: il est préférable d'éviter de se faire vacciner ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à 2 semaines après l'administration du vaccin. Et ce en raison du risque de transmission du virus vaccinal au nourrisson par l'allaitement, avec un risque d'effets indésirables neurologiques chez le nourrisson.**

Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.

– Une seule injection sous-cutanée. Une vaccination de rappel est recommandé chez certaines personnes (voir la rubrique «Positionnement»).

– Les enfants peuvent être vaccinés à partir de l'âge de 9 mois, exceptionnellement à partir de 6 mois.

– Le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons sont administrés de préférence avec un intervalle d'au moins 4 semaines.

– En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

STAMARIL (Sanofi Belgium)

virus de la fièvre jaune (vivants atténués)
susp. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,5 ml solv.
(contient: protéines d'œuf de poulet)

12.1.1.13. Vaccin contre l'encéphalite à tiques

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite à tiques (*tick-borne encephalitis* ou TBE, synonyme *Frühsommer Meningo-Enzephalitis* ou FSME) se transmet par certaines tiques.

Positionnement

– Voir 12.1.

– Voyages: la vaccination contre l'encéphalite à tiques est à envisager en cas de voyage avec des activités en plein air dans les zones boisées allant de l'Europe centrale et de l'Est à certaines régions de l'Extrême-Orient. Les mesures préventives générales contre les piqûres de tiques (vêtements couvrants, répulsifs) sont importantes [voir *Folia de mai 2019*].

– La vaccination contre la méningo-encéphalite par flavivirus ne protège pas contre la maladie de Lyme qui est également transmise par les tiques, mais provoquée par *Borrelia burgdorferi* contre lequel il n'existe pas de vaccin [en ce qui concerne la maladie de Lyme, voir *Folia de mai 2019*].

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– Voir l'avis du CSS (Avis 9435, 2019).
– Concernant la situation belge: on ne recommande pas une vaccination systématique, même pas pour les groupes à risque professionnels (tels que les gardes forestiers, le personnel des services des espaces verts) ou récréatifs.

– La vaccination est à envisager chez les voyageurs qui se rendent dans des

régions étrangères à haut risque et y pratiquent beaucoup d'activités en plein air (voir rubrique «Positionnement»).

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

– Le vaccin ne peut pas être administré aux enfants de moins de 1 an.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Schéma de vaccination: 2 injections à 1 à 3 mois d'intervalle, suivies d'une troisième injection après 5 à 12 mois. Au moins 2 injections avant le départ. Chez plus de 95% des personnes vaccinées, on obtient une réponse immunitaire suffisante. Il existe un schéma de vaccination accéléré avec des injections au jour 0 et au jour 14, et une troisième injection 5 à 12 mois après la deuxième injection.

– Des vaccinations de rappel peuvent avoir lieu après 3 ans et ensuite tous les 5 à 10 ans (chez les personnes âgées de plus de 60 ans, une vaccination de rappel est recommandée tous les 3 ans).

– Chez les enfants entre 1 et 16 ans, on utilise la forme «Junior» ou la moitié de la dose du vaccin pour adultes.

FSME IMMUN (Pfizer)

flavivirus (inactivés)
susp. inj. i.m./s.c. Junior [ser. préremplie]
1 x 0,25 ml R/ 39,17 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 39,73 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; contient: aluminium, gentamicine et néomycine)

12.1.1.14. Vaccin contre l'encéphalite japonaise

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite japonaise est transmis par certains moustiques.

Positionnement

– Voir 12.1.

– Voyages: en cas de séjour d'au moins 4 semaines dans les zones rurales endémiques d'Asie [voir *Folia de mai 2019*]. Des mesures préventives contre les piqûres de moustiques sont recommandées après le coucher du soleil.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Chez l'adulte (> 18 ans): deux injections avec un intervalle de 7 jours (ou 28 jours si > 65 ans), suivies d'une vaccination de rappel après 12 à 24 mois. Pour la vaccination des enfants, il est préférable de prendre contact avec un centre spécialisé. Après la vaccination de rappel, la protection dure au moins 10 ans.
- Il n'y a pas de données en ce qui concerne la nécessité de vaccinations de rappel ultérieures.

IXIARO (Eco.Pharma.Supply)

virus de l'encéphalite japonaise (inactivés)
 susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 83,28 €
 (contient: aluminium)

12.1.1.15. Vaccin contre la COVID-19

Les vaccins contre la COVID-19 sont abordés dans le Répertoire en ligne, au chapitre 12.1.1.15.

12.1.2. VACCINS ANTIBACTÉRIENS

12.1.2.1. Vaccin contre le tétanos

Vaccin à base d'anatoxine tétanique inactivée. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (voir 12.1.3.).

Positionnement

- Voir 12.1.
- La vaccination protège contre le tétanos, une maladie potentiellement très grave, causée par la toxine tétanique produite par *Clostridium tetani*. Des vaccinations de rappel régulières sont recommandées afin d'assurer une protection permanente.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre le tétanos fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).
- Un rappel doit en principe être administré tous les 10 ans (voir Tableau 12b. dans 12.1.).
- La vaccination contre le tétanos en cas de blessure est résumée dans le Tableau 12c.
- Pendant la grossesse, primovaccination systématique contre le tétanos en l'absence de preuve d'une vaccination antérieure.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Réactions locales telles que érythème, douleur et œdème, et gonflement ganglionnaire: surtout chez les personnes ayant déjà reçu plusieurs vaccinations de rappel; les réactions sont d'autant plus fréquentes et plus prononcées que

Tableau 12c. Vaccination contre le tétanos en cas de blessure (source: Conseil Supérieur de la Santé)

Statut vaccinal	Blessure superficielle et propre	Blessure à risque de tétanos ¹
Vaccination inexistante ou incertaine	Primovaccination complète ²	Primovaccination complète ² + immunoglobulines spécifiques ³
Primovaccination incomplète	Compléter le schéma de vaccination	Compléter le schéma de vaccination + immunoglobulines spécifiques ³
Primovaccination complète		
- Dernière vaccination < 5 ans	–	–
- Dernière vaccination > 5 ans et < 10 ans	–	1 dose du vaccin
- Dernière vaccination > 10 ans et < 20 ans	1 dose du vaccin	1 dose du vaccin + immunoglobulines spécifiques ³
- Dernière vaccination > 20 ans	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle + immunoglobulines spécifiques ³

¹ Plaie contusionnée ou par écrasement, morsure, piqûre par une écharde ou une épine, plaie contaminée par de la terre ou des déjections animales, et plaie négligée pendant plus de 6 heures

² Vaccin tétanos-diphthérie-coqueluche: 2 injections à un mois d'intervalle, suivies d'une 3^{ème} injection 6 à 12 mois plus tard

³ Immunoglobulines spécifiques: voir 12.2.4.

l'intervalle entre les vaccinations de rappel est court.

– Fièvre.

Grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Primovaccination des enfants jusqu'à l'âge de 8 ans et vaccination de rappel: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*

– Primovaccination de 8 à 12 ans

- Deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième injection 6 à 12 mois plus tard.

- Le vaccin tétanos-diphtérie-coqueluche-polio (quantités non réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*; voir 12.1.3.6.) peut être utilisé chez les nourrissons et les enfants de moins de 13 ans.

– Primovaccination à partir de l'âge de 13 ans: doit se faire avec l'un des vaccins combinés contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis* (voir 12.1.3.4. ou 12.1.3.5.)

– Femmes enceintes qui n'ont pas de preuve de vaccination antérieure: 2 vaccinations pendant la grossesse et une vaccination de rappel pendant le post-partum.

– Vaccination de rappel: en principe tous les 10 ans.

- Si la primovaccination a été correctement effectuée et si la dernière vaccination date de moins de 20 ans, une seule injection de rappel suffit.

- Si la dernière vaccination date de plus de 20 ans, deux injections à 6 mois d'intervalle sont recommandées.

- En cas de doute quant à la vaccination de base, il convient de suivre le schéma de primovaccination.

- Les vaccinations de rappel après l'âge de 12 ans doivent se faire avec un des vaccins combinés à faible dose, mentionnés aux chapitres 12.1.3.4., 12.1.3.5. ou 12.1.3.7.

– L'immunisation contre le tétanos en cas de blessure est résumée dans le Tableau 12c.

12.1.2.2. Vaccin contre la diphtérie

Vaccin à base d'anatoxine diphtérique inactivée. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (voir 12.1.3.).

Positionnement

– Voir 12.1.

– Jusqu' à l'âge de 12 ans inclus, on utilise de préférence les vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes, en particulier pour la primovaccination. **A partir de l'âge de 13 ans, on utilise un vaccin contre la diphtérie avec une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI) afin de réduire le risque de réactions généralisées.**

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la diphtérie fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

– Un rappel doit en principe être administré tous les 10 ans.

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Érythème parfois douloureux ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.

– Parfois de la fièvre et un malaise. Chez le jeune enfant, les réactions généralisées au vaccin contre la diphtérie sont rares.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Interactions

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Primovaccination des enfants de moins de 13 ans et vaccination de rappel, voir *Tableau 12a. dans 12.1.*

– Une vaccination de rappel est en principe administrée tous les 10 ans. Les vaccinations de rappel après l'âge de 12 ans doivent être effectuées avec l'un des vaccins combinés à faible dose, mentionnés aux points 12.1.3.4., 12.1.3.5. et 12.1.3.7.

12.1.2.3. Vaccin contre la coqueluche

Seul le vaccin à base d'antigènes purifiés (vaccin dit «acellulaire») est disponible, toujours en combinaison avec d'autres vaccins (voir 12.1.3.).

Positionnement

– Voir 12.1.

– La coqueluche est une maladie qui est surtout dangereuse chez les nourrissons de moins de 6 mois; il est dès lors préférable d'effectuer cette vaccination dès le plus jeune âge (première

dose à l'âge de 8 semaines, y compris chez les enfants nés prématurément).

– On dispose de plus en plus de preuves démontrant que la vaccination de la mère entre la 24^e et la 32^e semaine de grossesse, lors de chaque grossesse, constitue une mesure efficace pour protéger le nourrisson qui n'a pas encore été vacciné ou seulement partiellement, contre la coqueluche et les complications graves qui y sont associées [voir *Folia d'octobre 2017*].

– Lorsque les adolescents et les adultes font une coqueluche, elle est généralement asymptomatique ou associée à de légers symptômes. Un traitement antibiotique ne diminue pas la durée de la maladie mais diminue toutefois la transmission de l'infection (voir). Les adolescents et les adultes constituent toutefois une source importante d'infection par *Bordetella pertussis* pour les enfants n'ayant pas (encore) été complètement vaccinés. D'où les recommandations pour les vaccinations de rappel (voir «Avis du Conseil Supérieur de la Santé»).

– Chez les adultes et les adolescents à partir de 13 ans, on utilise un vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis*.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la coqueluche fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*). Pour consulter l'avis du CSS (Avis 9110, 2014), cliquez *ici*.

– Protection des jeunes nourrissons:

- vaccination de rappel des femmes enceintes à chaque grossesse (entre la 24^e et la 32^e semaine);
- en l'absence de vaccination de rappel pendant la grossesse: vaccination en post-partum immédiat chez la mère et vaccination de rappel unique des adultes qui entrent en contact avec le nourrisson (vaccination «cocoon»).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours; rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [voir *Folia de juillet 2012*].

– Fièvre, irritabilité.

– Convulsions et épisodes d'hypotonie (rare).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1. et la rubrique «Positionnement».

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

– Voir 12.1.

– La prudence est de rigueur si, lors d'une vaccination antérieure contre la coqueluche, une forte fièvre, une altération de la conscience ou des convulsions sont survenues.

Administration et posologie

– Primovaccination des enfants et vaccination de rappel, voir *Tableau 12a. dans 12.1.*

– Vaccination de rappel chez l'adolescent et chez l'adulte: une dose du vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis* (en association au vaccin contre le tétanos et la diphtérie, voir 12.1.3.4.).

12.1.2.4. Vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b

Vaccin à base d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué à une protéine. Le vaccin monovalent n'est plus disponible depuis mai 2020. Il existe cependant des vaccins combinés contenant Hib (voir 12.1.3.8.).

Positionnement

– Voir 12.1.

– La vaccination est préconisée pour la prévention des infections invasives provoquées par l'*Haemophilus influenzae* type b, principalement les méningites et les épiglottites.

– Une vaccination précoce est recommandée (première dose à l'âge de 8 semaines) étant donné que la plupart des infections graves surviennent avant l'âge de 18 mois. Après l'âge de 2 ans, la vaccination contre l'Hib n'est plus recommandée, sauf après une splénectomie ou en cas d'immunodéficience. A partir de l'âge de 5 ans, la vaccination contre l'Hib n'a plus d'intérêt, sauf chez les patients aspléniques.

– En cas d'asplénie, la vaccination de rappel unique doit être effectuée avec le vaccin monovalent (Act Hib®) qui peut être importé de l'étranger (voir *Intro.2.9.1.* concernant l'importation de médicaments).

– Le vaccin ne protège pas contre les infections des voies respiratoires

causées par les formes non capsulées d'*Haemophilus influenzae*.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* type b fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
– Fièvre, rash, irritabilité, somnolence, pleurs prolongés: rare.

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

– Même chez un enfant vacciné, toute suspicion d'infection grave à *Haemophilus influenzae* type b doit être traitée immédiatement par des antibiotiques.

Administration et posologie

– Voir 12.1.
– Primovaccination des nourrissons: voir Tableau 12a. dans 12.1.
– Primovaccination après l'âge de 12 mois: une seule dose suffit.

12.1.2.5. Vaccin contre les infections à méningocoques

Trois types de vaccins méningococques sont disponibles en Belgique:

- vaccins monovalents contre le méningocoque de sérotype B: contenant des antigènes de surface (biosynthétiques) et, dans le cas de Bexsero®, contenant également des vésicules de membrane externe;
- vaccins monovalents contre le méningocoque de sérotype C: contenant des polysaccharides capsulaires conjugués à une protéine porteuse;
- vaccins tétravalents contre le méningocoque des sérotypes A, C, W et Y: contenant des polysaccharides ou des oligosaccharides capsulaires, conjugués à une protéine porteuse (Menveo® et Nimenrix®).

Positionnement

– Voir 12.1.
– L'incidence des infections invasives à méningocoque est faible, mais la morbidité et la mortalité sont importantes. Le risque d'une infection à méningocoque existe à tout âge, mais il est le

plus important chez les jeunes enfants et les adolescents.

– Environ la moitié des cas d'infections à méningocoque dans nos régions est due au **méningocoque de sérotype B**. Le bénéfice de la vaccination contre le méningocoque de sérotype B est difficile à prévoir pour le moment: la réponse immunitaire est bonne, mais le bénéfice clinique en termes de prévention des infections invasives n'est pas encore clair et des incertitudes subsistent quant à la durée de protection, et à la nécessité et au moment d'administrer une vaccination de rappel. Les vaccins contre le méningocoque de sérotype B n'ont pas d'effet sur le portage et n'induisent pas d'immunité de groupe [voir Folia de juillet 2017].

– L'incidence des infections invasives à **méningocoque de sérotype C** a fortement diminué depuis la vaccination systématique. Les vaccins conjugués induisent une bonne réponse immunitaire, même chez les très jeunes enfants, et induisent une immunité de groupe. La durée exacte de protection n'est pas connue.

– Ces derniers temps, on observe une augmentation du nombre d'infections invasives dues au **méningocoque des sérotypes W et Y** en Belgique. Bien que le risque d'infection reste faible, l'augmentation est telle que le Conseil Supérieur de la Santé recommande depuis juillet 2019 de vacciner les jeunes enfants et les adolescents contre le méningocoque des sérotypes W et Y [voir Folia d'octobre 2019]. Les vaccins conjugués contre le méningocoque des sérotypes A,C,W, et Y induisent une bonne réponse immunitaire. La durée exacte de protection n'est pas connue. La quantité d'anticorps et la protection contre les maladies invasives diminuent dès 3 à 5 ans après la vaccination, surtout si les enfants ont été vaccinés à un jeune âge.

– Voyages [voir Folia de mai 2019]:

- La méningite à méningocoque est endémique dans les régions subsahariennes. La vaccination contre les méningocoques A,C,W et Y est recommandée chez les personnes qui voyagent pendant la période sèche (de fin décembre à fin juin) dans les pays de la ceinture de la méningite subsaharienne, et qui y entrent en contact étroit avec la population locale (p.ex. voyages en transports en commun) ou qui y séjournent pendant plus de 4 semaines, ou chez les personnes présentant une dysfonction splénique (p.ex. en cas de drépanocytose).

- Les autorités saoudiennes exigent la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y en cas de pèlerinage à la Mecque (à partir de l'âge de 2 ans).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre le méningocoque de sérotype C fait partie du calendrier vaccinal de base depuis quelques années déjà. Dans son avis de juillet 2019 (Avis 9485, 2019), le Conseil Supérieur de la Santé recommande de vacciner en outre contre les méningocoques W et Y, à l'âge de 15-16 ans, mais ceci ne figure pas dans le calendrier vaccinal (situation au 01/01/21).
- Le Conseil Supérieur de la Santé ne recommande pas la vaccination systématique avec le vaccin contre le méningocoque de sérotype B. La vaccination est toutefois recommandée dans les groupes à risque (personnes présentant une asplénie et certaines autres formes d'immunodéficience).

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Parfois fièvre, céphalées, myalgies, rash, somnolence et irritabilité, diarrhée, nausées. L'incidence de la fièvre augmente en cas d'administration concomitante, chez les jeunes enfants, de Bexsero® et d'autres vaccins.
- Le vaccin contre le méningocoque B, Bexsero®: syndrome de Kawasaki (rare).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Même chez un enfant vacciné, toute suspicion d'infection grave à méningocoques doit être traitée immédiatement par des antibiotiques.
- Même chez une personne vaccinée, l'antibiothérapie prophylactique doit être envisagée en cas de contact avec un patient atteint d'une infection à méningocoque. On demandera à ce sujet l'avis des services compétents: pour la

Fédération Wallonie-Bruxelles: <https://www.wiv-isp.be/mattra/CF/connexion.aspx> (Région wallonne) et <https://www.wiv-isp.be/mattra/bru/connexion.aspx> (Bruxelles-Capitale). Pour la Communauté flamande: <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Vaccin méningococcique C: primo-vaccination chez les enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Vaccin méningococcique A, C, W, Y:
 - Selon l'avis du CSS: 1 dose à l'âge de 15 mois ; dose de rappel à l'âge de 15 à 16 ans (utilisation d'un vaccin conjugué).
 - Dans le cadre de voyages:
 - Enfants à partir de 1 an et adultes: la vaccination consiste en une seule injection, au moins 10 jours avant le départ. En cas de risque persistant, une vaccination de rappel est recommandée après 5 ans (après 3 ans pour les enfants ayant reçu leur dernière dose de vaccin avant l'âge de 7 ans).
 - Enfants de moins de 1 an: voir <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nmeningo.pdf>
 - Si un vaccin monovalent contre le méningocoque C a été administré préalablement, le vaccin contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y ne peut être administré qu'après un intervalle d'au moins deux semaines.
 - L'âge à partir duquel le vaccin peut être utilisé varie selon le RCP: à partir de 6 semaines pour Nimenrix®; à partir de 2 ans pour Menveo®.
- Vaccin méningococcique B (ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base).
 - Nourrissons < 1 an (schéma préférentiel du CSS): 1^e dose à 8 semaines, 2^e dose à 16 semaines, suivie d'une vaccination de rappel à l'âge de 11 à 14 mois.
 - Adolescents (15-19 ans) et groupes à risque: deux injections à au moins 1 mois d'intervalle (Bexsero®) ou 6 mois d'intervalle (Trumenba®); une dose de rappel est à envisager chez les personnes des groupes à risque.
 - L'âge à partir duquel le vaccin peut être utilisé varie selon le RCP: à partir de 2 mois pour Bexsero®; à partir de 10 ans pour Trumenba®.

Vaccin contre les méningocoques du séro groupe B

BEXSERO (GSK)

méningocoque type B (protéines recombinantes et vésicules de membrane externe, biosynthétique)

susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 86,52 €
(contient: aluminium, kanamycine et latex)

TRUMENBA (Pfizer) ▼

méningocoque type B (protéines recombinantes, biosynthétique)

susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 76,98 €
(contient: aluminium)

Vaccin contre les méningocoques du séro groupe C

NEISVAC-C (Pfizer)

méningocoque type C (polysaccharides, conjugué)

susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 35,63 €
(contient: aluminium)

Vaccin contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y

MENVEO (GSK)

méningocoques type A, C, W, Y (oligosaccharides, conjugué)

sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [2x flac.]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 52,60 €

NIMENRIX (Pfizer)

méningocoques type A, C, W, Y (polysaccharides, conjugué)

sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 52,60 €

12.1.2.6. Vaccin contre les infections à pneumocoques

Il existe deux types de vaccins contre les infections à pneumocoques: d'une part, un vaccin polysaccharidique non conjugué contre 23 types de pneumocoques (PPV23), et d'autre part, des vaccins polysaccharidiques conjugués contre 10 (PCV10) ou 13 (PCV13) types de pneumocoques.

Positionnement

– Voir 12.1.

– La réponse immunitaire aux vaccins antipneumococciques non conjugués est moins grande que celle obtenue avec les vaccins conjugués, avec une protection probablement moins forte.
– Adultes [voir *Folia de novembre 2020*]

• Les adultes à risque élevé d'infections à pneumocoques (entre autres les patients immunodéprimés) constituent le groupe cible prioritaire pour la vaccination. Dans les autres groupes cibles, en particulier les

adultes en bonne santé de 65 ans et plus, il convient d'évaluer le bénéfice en fonction des risques et des coûts, mais on ne dispose pas toujours de toutes les données nécessaires pour une telle évaluation.

• Les données concernant la protection des vaccins antipneumococciques chez les patients avec des affections sous-jacentes sont rares. Chez les personnes âgées sans comorbidité importante, une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (entre autres la bactériémie) a été observée dans certaines études; avec le PCV13, on a également observé une protection partielle contre la pneumonie acquise en communauté (PAC) pour les sérotypes inclus dans le vaccin. On n'a pas démontré de bénéfice de la vaccination sur la PAC à pneumocoques en général (quel que soit le type) ni sur la mortalité due à une infection à pneumocoques.

– Enfants [voir *Folia de janvier 2014*]

• La vaccination des nourrissons et enfants par les vaccins polysaccharidiques conjugués confère une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (p.ex. bactériémie, méningite); la protection contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie est moins certaine.

– Un suivi continu de l'évolution de l'épidémiologie et des sérotypes circulants, aussi bien chez les nourrissons et les enfants, que chez les adultes, reste essentiel. Il a en effet été décrit qu'une utilisation prolongée et à grande échelle de ces vaccins est susceptible d'induire un glissement vers des sérotypes non présents dans les vaccins [voir *Folia d'octobre 2011* et *Folia d'août 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

– Vaccin antipneumococcique non conjugué: immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les personnes à partir de l'âge de 2 ans qui ont un risque accru d'infection à pneumocoques.

– Vaccins antipneumococciques conjugués: immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les nourrissons, les enfants et (dans le cas du PCV13) les adultes.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– Adultes (voir l'avis du CSS: Avis 9562, 2020)

• La vaccination antipneumococcique est recommandée dans les groupes suivants:

- adultes présentant un risque accru d'infection pneumococcique à évolution grave (16 à 85 ans): patients immunodéprimés, patients présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, une drépanocytose ou une hémoglobinopathie, une fuite du liquide céphalo-rachidien, ou porteurs d'un implant cochléaire;
- adultes présentant un risque moins accru que le groupe précité:
 - adultes présentant une comorbidité (50 à 85 ans): affection chronique cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale, maladies neuromusculaires chroniques avec risque de pneumopathie par fausse déglutition, diabète, abus d'alcool, tabagisme;
 - adultes en bonne santé de 65 à 85 ans.
- Au-delà de l'âge de 85 ans, la vaccination antipneumococcique n'est plus recommandée en principe (manque de données d'efficacité).
- Enfants
 - La vaccination contre les infections à pneumocoques fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*). Chez les nourrissons et les enfants, le PCV13 est utilisé. Voir l'avis du CSS (Avis 9519, 2018).
 - La vaccination est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 18 ans en cas de risque élevé d'infections invasives à pneumocoques, p.ex. chez les enfants présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique, une affection chronique cardiaque, pulmonaire ou rénale, porteurs d'un implant cochléaire ou immunodéprimés. Voir l'avis du CSS (Avis 8757, 2013).

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Érythème, induration et douleur au site d'injection (fréquents).
- Fièvre, douleurs musculaires ou articulaires.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Une vaccination de rappel avec le vaccin non conjugué ne peut être effectuée qu'au plus tôt après trois ans, afin

de limiter le risque de réactions locales sévères.

- En raison de la gravité des infections pneumococciques, surtout chez les patients splénectomisés et les patients âgés, toute suspicion d'infection pneumococcique sera traitée immédiatement par des antibiotiques. Cela vaut également pour les sujets vaccinés étant donné que la protection conférée par les vaccins est incomplète, et que tous les sérotypes ne sont pas présents dans les vaccins.

Administration et posologie

- Voir 12.1.

- Adultes (Avis CSS, 2020)

• Adultes présentant un risque accru d'infection pneumococcique à évolution grave (16 à 85 ans)

- Primovaccination: 1 dose de PCV13, suivie après au moins 8 semaines d'une dose de PPV23.
- Si la personne a déjà été vaccinée avec le PPV23 dans le passé: 1 dose unique de PCV13, au moins 1 an après la dernière dose de PPV23.
- Une vaccination de rappel (PPV23) est recommandée tous les 5 ans.

• Adultes présentant une comorbidité (50 à 85 ans):

- Primovaccination: 1 dose de PCV13, suivie après au moins 8 semaines d'une dose de PPV23.
- Si la personne a déjà été vaccinée avec le PPV23 dans le passé: 1 dose unique de PCV13, au moins 1 an après la dernière dose de PPV23.

- Vaccination de rappel:

- 1 dose unique de PPV23, 5 ans après la primovaccination.
 - en cas de comorbidité sous-jacente grave : 1 dose de PPV23 tous les 5 ans.
- Adultes en bonne santé (65 à 85 ans)

- Primovaccination:

- schéma préférentiel: 1 dose de PCV13, suivie après au moins 1 an d'une dose de PPV23;
- schéma alternatif: 1 dose de PPV23.

- Si la personne a déjà été vaccinée avec le PPV23 dans le passé: 1 dose unique de PCV13, au moins 1 an après la dernière dose de PPV23.

- Pas de vaccination de rappel après une primovaccination complète.

- Enfants (Avis CSS)
 - Enfants sans risque accru : vaccination de base, voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
 - Enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques
 - Enfants à haut risque âgés de 2 à 12 mois: 3 doses de PCV13 avant l'âge d'un an, une dose de rappel après l'âge d'un an, et 1 dose de PPV23 après l'âge de 2 ans.
 - Enfants à haut risque âgés de plus d'un an: des schémas spécifiques sont proposés en fonction des vaccinations antipneumococques antérieures.
 - Une vaccination de rappel avec le PPV23 tous les 5 ans est recommandée chez les enfants présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Vaccin polysaccharidique conjugué contre les pneumocoques: vaccin 10-valent (PCV10)

SYNFLORIX (GSK)

pneumocoques, 10 types
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 70,44 €
(contient: aluminium)

Vaccin polysaccharidique conjugué contre les pneumocoques: vaccin 13-valent (PCV13)

PREVENAR 13 (Pfizer)

pneumocoques, 13 types
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 74,55 €
susp. inj. i.m. [flac.]
50 x 0,5 ml R/ 3.227,83 €
50 x 2 ml (1 dos./0,5 ml) R/ 12.880,72 €
(contient: aluminium)

PREVENAR 13 (Abacus)

pneumocoques, 13 types
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 74,55 €
(contient: aluminium; distribution parallèle)

PREVENAR 13 (Orifarm)

pneumocoques, 13 types
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 74,55 €
(contient: aluminium; distribution parallèle)

Vaccin polysaccharidique non conjugué contre les pneumocoques: vaccin 23-valent (PPV23)

PNEUMOVAX 23 (MSD)

pneumocoques, 23 types (polysaccharides)
sol. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 33,66 €

12.1.2.7. Vaccin contre la tuberculose (BCG)

Vaccin à base de bactéries vivantes atténuées.

Positionnement

- Voir 12.1.
- Les indications pour la vaccination BCG chez les voyageurs sont très limitées, compte tenu des effets indésirables et de la protection limitée (on peut s'attendre à une protection partielle seulement chez les enfants < 5 ans). La vaccination BCG du voyageur ordinaire n'est pas indiquée [voir *Folia de mai 2019*].
- En situation endémique, le vaccin offre une protection pendant 10 à 15 ans d'environ 50% contre la tuberculose pulmonaire, et jusqu'à environ 80% contre la tuberculose miliaire ou méningée.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir l'avis du CSS (Avis 8821, 2013).
- La vaccination est à envisager chez les enfants de moins de 5 ans faisant un voyage prolongé dans des régions fortement endémiques, p.ex. lorsqu'un enfant d'immigrés part fréquemment ou pour une assez longue durée vers le pays d'origine (voir <https://www.wanda.be/fr/a-z-index/tuberculose/>).

Contre-indications

- Voir 12.1., notamment immunodéficience ou immunosuppression (vaccin vivant).
- Infections aiguës ou chroniques, y compris infections tuberculeuses.
- Mauvais état général.

Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Fièvre.
- Infection généralisée et ostéomyélite (rare).
- Ulcères cutanés à évolution lente et adénites suppurées (rare).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

– **Grossesse:** les vaccins vivants sont en principe contre-indiqués.

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

– Chez une personne vaccinée, les tests à la tuberculine ont une valeur diagnostique beaucoup plus faible, et ce faux sentiment de sécurité peut retarder le diagnostic de la tuberculose.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– L'administration se fait par voie intradermique stricte.

– Une seule administration.

– En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

– Le vaccin BCG n'est pas disponible en Belgique à l'heure actuelle. Un pharmacien en possession d'une ordonnance nominative et d'une déclaration du médecin peut l'importer de l'étranger [voir Intro.2.9.1. concernant l'importation de médicaments].

12.1.2.8. Vaccin contre la fièvre typhoïde

Il existe deux types de vaccins: le vaccin injectable avec un polysaccharide capsulaire, et le vaccin oral avec des bactéries vivantes atténuées.

Positionnement

– Voir 12.1.

– L'efficacité et la durée d'action des deux types de vaccin sont comparables.

– La protection apparaît à partir de la troisième semaine après la vaccination, et persiste environ 3 ans.

– La protection n'est pas complète (60-70%). Des mesures générales d'hygiène sont donc extrêmement importantes.

– Voyages: la vaccination est recommandée pour des voyages de plus de 3 semaines vers le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh, Népal). La vaccination est à envisager pour des voyages de plus de 3 semaines vers une région endémique (p.ex. pays d'Afrique du Nord ou de l'Ouest pour (1) les voyageurs d'origine étrangère qui visitent leur pays d'origine ou (2) les personnes qui voyagent dans de très mauvaises conditions d'hygiène [voir *Folia de mai* 2019]).

Contre-indications

– Voir 12.1. (pour le vaccin vivant oral: notamment immunodéficience ou immunosuppression).

– Le vaccin oral est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les personnes présentant une immunodéficience congénitale ou acquise, ou atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux, fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies et réactions cutanées.

Grossesse et allaitement

– **Grossesse:** le vaccin oral est en principe contre-indiqué (voir 12.1.).

Interactions

– Voir 12.1.

– Vaccin oral: diminution de l'efficacité en cas d'association à un antibiotique ou à certains antipaludéens (méfloquine, proguanil); un intervalle de 3 jours entre la prise de ces médicaments et la vaccination est recommandé.

Précautions particulières

– Voir 12.1.

– En cas d'infection intestinale, la vaccination par voie orale doit être postposée.

– Le vaccin oral comme le vaccin injectable doit être conservé au réfrigérateur.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Vaccin injectable: chez l'adulte et chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans: une seule injection, au moins 14 jours avant le départ.

– Vaccin oral (vivant): chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 5 ans: 3 x 1 capsule à 48 heures d'intervalle (jour 1-3-5), une heure avant le repas (la dernière gélule au moins 14 jours avant le départ).

TYPHIM VI (Sanofi Belgium)

Salmonella typhi (polyoside Vi)		
sol. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]		
1 x 25 µg/0,5 ml	R/	29,33 €

VIVOTIF BERNA (PaxVax)

Salmonella typhi souche Ty 21a Berna		
(vivant atténué)		
gél. gastro-résist. EC		
3	R/	20,34 €

12.1.2.9. Vaccin contre le choléra

Vaccin à base de vibrons cholériques du sérotype O1 inactivés et de la toxine sous-unité B biogénétique.

Positionnement

- Voir 12.1.
- La place du vaccin est très limitée, et le vaccin ne sera en principe envisagé que chez les personnes travaillant dans des camps de réfugiés où sévit une épidémie de choléra.
- Le vaccin, administré par voie orale, offre une protection contre *V. cholerae* du sérotype O1, mais la protection n'est que partielle et temporaire; le vaccin ne protège pas contre *V. cholerae* du sérotype O139 et d'autres espèces de *Vibrio*.
- Voyages: la vaccination contre le choléra n'a pas de place dans la médecine des voyages [voir *Folia de mai 2019*].

Contre-indications

- Voir 12.1.
- Affection gastro-intestinale aiguë.

Effets indésirables

- Surtout des légers troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, crampes, nausées, diarrhée).
- Fièvre (rare).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

Interactions

- Voir 12.1.
- Diminution de l'efficacité du vaccin en cas d'association à la chloroquine.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le vaccin est administré par voie orale, après sa dilution dans une solution d'hydrogénocarbonate préparée à partir des granulés effervescents joints à la suspension.

DUKORAL (Eco.Pharma.Supply)

Vibrio cholerae sérotype O1 (inactivé)
toxine cholérique sous-unité B (biosynthétique)
susp. (susp. + gran. efferv.)
2 x 1 dos. R/ 39,38 €

12.1.3. VACCINS COMBINÉS**12.1.3.1. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons**

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués.

Positionnement

- Voir vaccin contre la rougeole (12.1.1.2.), contre les oreillons (12.1.1.3.) et contre la rubéole (12.1.1.4.).
- Primovaccination: l'âge recommandé pour la première vaccination est de 12 mois; une deuxième dose est recom-

mandée, dans les avis les plus récents du Conseil Supérieur de la Santé, entre l'âge de 7 à 9 ans (auparavant entre l'âge de 10 et 13 ans).

- En général, une vaccination devrait être envisagée pour les personnes nées après 1970 qui n'ont reçu aucune dose ou seulement une dose du vaccin.

- Rougeole: chez les personnes nées après 1970, qui n'ont jamais eu la rougeole et qui n'ont pas été vaccinées (complètement) contre cette maladie, la vaccination contre la rougeole est recommandée.

- Rubéole: la détermination systématique du taux d'anticorps ne se justifie que chez les femmes susceptibles de devenir enceintes. La vaccination est recommandée chez les femmes souhaitant une grossesse et qui n'ont pas été vaccinées et n'ont pas d'anticorps contre la rubéole. La vaccination contre la rubéole est aussi recommandée immédiatement après l'accouchement chez les femmes ne possédant pas d'anticorps contre la rubéole; même en période d'allaitement, la vaccination est possible (sauf si le nourrisson a une immunité réduite).

- Voyages (en ce qui concerne la rougeole): en particulier lors de voyages dans des zones à risque, il est important de vérifier l'état vaccinal; chez les enfants de moins de 12 mois, une vaccination précoce est recommandée lors de voyages dans des zones à risque, suivie de la vaccination de base classique [voir *Folia de mai 2019*].

- Voir *Tableau 12b*. concernant les groupes cibles adultes bénéficiant de la mise à disposition gratuite de M.M.R. VaxPro® par les Communautés.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*). Dans le cadre de l'objectif d'élimination de la rougeole, le Conseil Supérieur de la Santé a abaissé l'âge de la 2^e dose à 7 à 9 ans (avis de mars 2019). Dans la Fédération Wallonie-Bruxelles, dès l'année scolaire 2020-2021, la 2^e dose sera administrée à l'âge de 7 à 8 ans (voir *Tableau 12a.*). En Communauté flamande, on continuera pour le moment à administrer la 2^e dose à l'âge de 10 à 11 ans (situation au 01/01/21).

- La vaccination est aussi recommandée chez les personnes n'ayant pas été vaccinées pendant l'enfance, en particulier chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'anticorps contre

la rubéole. L'anamnèse relative à une éventuelle rubéole antérieure ne suffit pas.

– Chez les personnes non vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle.

Contre-indications

– Voir 12.1., notamment immunodéficience ou immunosuppression.

– **Grossesse (rubéole: vaccin vivant).**

– Tuberculose active non traitée (risque d'exacerbation).

Effets indésirables

– Réactions locales, telle une sensation de brûlure au site d'injection, surtout en cas d'administration sous-cutanée.

– Fièvre, parfois élevée, après 5 à 10 jours.

– Exanthème et/ou douleurs articulaires après 5 à 10 jours.

– Adénopathie (rare).

– Inflammation des parotides.

– Thrombocytopénie et purpura: très rare.

– Le test tuberculinique peut être atténué ou être négatif jusqu'à six semaines après la vaccination.

Grossesse et allaitement

– **La grossesse est une contre-indication** (à cause de la rubéole); en outre, il est préférable de ne pas débiter une grossesse dans les 4 semaines qui suivent la vaccination (voir 12.1.).

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

– Voir 12.1.

– [00c3] tre attentif au fait que la fièvre peut survenir tardivement.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Primovaccination des enfants: voir Tableau 12a. dans 12.1.

– Lorsqu'un enfant a reçu une vaccination précoce avant l'âge recommandé de 12 mois, p.ex. dans le cadre d'un voyage, cela ne compte pas comme vaccination de base. L'enfant doit recevoir une vaccination définitive à l'âge de 12 mois (au moins un mois après la vaccination précoce), puis suivre le schéma de vaccination classique.

– Lorsque la vaccination est indiquée chez un adulte (p.ex. chez un adulte n'ayant jamais eu la rougeole et n'ayant pas été vacciné contre la rougeole): 2

doses à au moins 4 semaines d'intervalle; lorsqu'une dose a déjà été administrée dans le passé, une seule dose supplémentaire suffit.

– Les vaccins contre la rougeole-rubéole-oreillons et contre la fièvre jaune seront administrés de préférence avec un intervalle d'au moins 4 semaines.

– Si un traitement immunosuppresseur est prévu, effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

M.M.R. VAXPRO (MSD)

virus de la rougeole (vivants atténués)

virus des oreillons (vivants atténués)

virus de la rubéole (vivants atténués)

susp. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.

[flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,7 ml solv. R/b O 25,30 €
(contient: gélatine et néomycine)

PRIORIX (GSK)

virus de la rougeole (vivants atténués)

virus des oreillons (vivants atténués)

virus de la rubéole (vivants atténués)

sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.

[flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/b O 22,33 €
(contient: néomycine)

12.1.3.2. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués.

Les vaccins monovalents contre la rougeole (voir 12.1.1.2.), les oreillons (voir 12.1.1.3.) et la rubéole (voir 12.1.1.4.) ne sont plus commercialisés en Belgique. Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est abordé au point 12.1.3.1. Le vaccin contre la varicelle est abordé au point 12.1.1.9.1.

Positionnement

– Pour le positionnement de la vaccination contre: la rougeole, voir 12.1.1.2.; les oreillons, voir 12.1.1.3.; la rubéole, voir 12.1.1.4.; et la varicelle, 12.1.1.9.1.

– Ce vaccin est proposé pour l'immunisation active contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle chez les enfants à partir de 12 mois.

– La place de ce vaccin combiné est très limitée. À l'heure actuelle, la vaccination systématique contre la varicelle n'est pas recommandée; la vaccination contre la varicelle est toutefois préconisée chez certains groupes à risque (12.1.1.9.1.). Par ailleurs, avec le vaccin combiné, le risque de réactions locales et de convulsions fébriles est plus élevé qu'avec ses composants (voir la rubrique «Effets indésirables»). Une

protection optimale contre la varicelle nécessite deux injections à un intervalle de 4 à 6 semaines. L'administration de deux doses du vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à un tel intervalle conduit inutilement à deux expositions aux composants «rougeole-oreillons-rubéole» en peu de temps.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.3.1. et 12.1.1.9.1.

– **Contre-indiqué chez les femmes enceintes (à cause du vaccin vivant contre la rubéole) et en cas d'immunosuppression.**

– Réactions locales au site d'injection: plus fréquentes qu'avec les composants (vaccin rougeole-oreillons-rubéole et vaccin contre la varicelle).

– Risque accru de convulsions fébriles après administration de la première dose du vaccin combiné chez les enfants de 12 mois à 12 ans, par rapport à une administration simultanée, à des sites d'injection distincts, du vaccin rougeole-oreillons-rubéole et du vaccin contre la varicelle.

PROQUAD (MSD)

virus de la rougeole (vivants atténués)
virus des oreillons (vivants atténués)
virus de la rubéole (vivants atténués)
virus de la varicelle (vivants atténués)
susp. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.

[flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 73,69 €
(contient: gélatine et néomycine)

12.1.3.3. Vaccin hépatite A et hépatite B

Vaccin combiné à base du virus de l'hépatite A inactivé et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) obtenu par génie génétique.

Positionnement

– Voir 12.1.1.6. et 12.1.1.7.

– Ce vaccin offre un intérêt pour les personnes exposées à un risque de contamination à la fois par le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite B (entre autres certains groupes professionnels, certains voyageurs).

– Chez les enfants et les adolescents qui ont été vaccinés correctement (3 doses suivant le schéma), plus de 95% répondent au vaccin. Chez les adultes, on admet qu'il y a une protection à vie contre l'hépatite B et le portage chronique si un taux d'anticorps d'au moins 10 UI/litre a été obtenu au moins une fois après une vaccination complète.

– Ce vaccin combiné n'est pas adapté pour la vaccination après un contact avec un patient atteint d'hépatite A (prophylaxie post-exposition): il contient une trop faible quantité de virus de l'hépatite A.

– Le vaccin est remboursé par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection [voir *www.fedris.be*; terme de recherche: «remboursement des vaccins»].

– Voyages: lorsque la protection contre l'hépatite A et l'hépatite B est indiquée [voir 12.1.1.6. et 12.1.1.7. et *Folia de mai 2019*].

Contre-indications

– Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Adultes et enfants: schéma 0-1-6 mois, c.-à-d. deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose après 6 mois. Dans le cadre d'un voyage: pour une protection optimale, certainement deux doses avant le départ.

– Chez les enfants de 1 à 15 ans, on utilise la forme pédiatrique.

– Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est administré de préférence par voie intramusculaire; une administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients avec un risque accru de saignement (voir 12.1.).

TWINRIX (GSK)

virus de l'hépatite A (inactivés) 720 U.Elisa/1 ml
virus de l'hépatite B (antigènes de surface, biosynthétique) 20 µg/1 ml
susp. inj. i.m./s.c. Enfant [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 41,05 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 1 ml R/ 54,60 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; contient: aluminium, levure et néomycine)

12.1.3.4. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche (adolescent et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite,) et d'antigènes du *Bordetella pertussis* (en quantité réduite).

Positionnement

– Voir 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.
– Jusqu'à l'âge de 12 ans inclus, on utilise de préférence d'autres vaccins, à savoir ceux avec une quantité non réduite d'antigènes, certainement lors de la primovaccination.

– Chez les adolescents, à partir de l'âge de 13 ans, et chez l'adulte, ces vaccins contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg) peuvent être utilisés tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel (la primovaccination ne figure pas parmi les indications du RCP). Les vaccins individuels et le vaccin tétanos-diphtérique ne sont plus disponibles en Belgique.

– Voir *Tableau 12b.* concernant les groupes cibles adultes bénéficiant de la mise à disposition gratuite de Triaxis® par les Communautés.

Indications (synthèse du RCP)

– Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 4 ans, mais voir rubrique «Positionnement»).

– Chez l'adolescent à partir de l'âge de 13 ans et chez l'adulte, également pour la primovaccination ou pour compléter une primovaccination (ne figure pas parmi les indications du RCP, voir rubrique «Positionnement»).

– Vaccination des femmes enceintes à chaque grossesse (entre les semaines 24 et 32).

– «Vaccination cocoon» pour les adultes qui entrent en contact avec des nouveau-nés.

Contre-indications

– Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

BOOSTRIX (GSK)

anatoxine diphtérique
anatoxine tétanique
Bordetella pertussis (antigènes)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! O 23,84 €
(contient: aluminium)

TRIAxis (Sanofi Belgium)

anatoxine diphtérique
anatoxine tétanique
Bordetella pertussis (antigènes)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 33,77 €
(contient: aluminium et latex)

12.1.3.5. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (adolescent et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite), d'antigènes de *Bordetella Pertussis* (en quantité réduite) et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

– Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

– Jusqu'à l'âge de 12 ans inclus, on utilise de préférence d'autres vaccins, à savoir ceux avec une quantité non réduite d'antigènes, certainement lors de la primovaccination.

– Chez les adolescents, à partir de l'âge de 13 ans, et chez l'adulte, ces vaccins contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg) peuvent être utilisés tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel (la primovaccination ne figure pas parmi les indications du RCP). Les vaccins individuels contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, et le vaccin tétanos-diphtérique, ne sont plus disponibles en Belgique.

Indications (synthèse du RCP)

– Vaccination de rappel (selon le RCP, à partir de l'âge de 4 ans, mais voir la rubrique «Positionnement»).

– Chez l'adolescent à partir de l'âge de 13 ans et chez l'adulte, également pour la primovaccination ou pour compléter une primovaccination (ne figure pas parmi les indications du RCP, voir rubrique «Positionnement»).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

BOOSTRIX POLIO (GSK)

anatoxine diphtérique
anatoxine tétanique
Bordetella pertussis (antigènes)
virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 31,56 €
(contient: aluminium, néomycine et polymyxine B)

TRIAxis POLIO (Sanofi Belgium)

anatoxine diphtérique
 anatoxine tétanique
 Bordetella pertussis (antigènes)
 virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
 susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 39,28 €
 (contient: aluminium, néomycine, polymyxine B
 et streptomycine)

12.1.3.6. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (nourrisson et enfant)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée, d'anatoxine tétanique inactivée, d'antigènes du *Bordetella pertussis* et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

– Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

– A partir de l'âge de 13 ans, on utilise des vaccins qui contiennent une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg).

Indications (synthèse du RCP)

– Primovaccination des nourrissons et vaccination de rappel des enfants de moins de 13 ans.

Contre-indications

– Voir 12.1.

TETRAVAC (Sanofi Belgium)

anatoxine diphtérique
 anatoxine tétanique
 Bordetella pertussis (antigènes)
 virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
 susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 30,08 €
 (contient: aluminium, néomycine, polymyxine B
 et streptomycine)

12.1.3.7. Vaccin diphtérie-tétanos-poliomyélite (adolescent et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite) et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

– Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1. et 12.1.2.2.
 – Jusqu'à l'âge de 12 ans inclus, on utilise de préférence d'autres vaccins, à savoir ceux avec une quantité non réduite d'antigènes, certainement lors de la primovaccination. A partir de l'âge de 13 ans, il convient d'utiliser des vaccins avec une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI).

Indications (synthèse du RCP)

– Vaccination de rappel (selon le RCP, à partir de l'âge de 6 ans).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

REVAXIS (Sanofi Belgium)

anatoxine diphtérique
 anatoxine tétanique
 virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
 susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 20,17 €
 (contient: aluminium, néomycine, polymyxine B
 et streptomycine)

12.1.3.8. Vaccin hexavalent (nourrisson)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée, d'anatoxine tétanique inactivée, d'antigènes du *Bordetella pertussis*, d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué à une protéine, d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) obtenu par génie génétique.

Positionnement

– Le vaccin hexavalent est prévu pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson et de l'enfant de moins de 13 ans contre le tétanos (voir 12.1.2.1.), la diphtérie (voir 12.1.2.2.), la coqueluche (voir 12.1.2.3.), l'Hib (voir 12.1.2.4.), la polio (voir 12.1.1.1.) et l'hépatite B (voir 12.1.1.7.).

Indications (synthèse du RCP)

– Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons.

Contre-indications

– Voir 12.1.

HEXYON (Sanofi Belgium)

Bordetella pertussis (antigènes)
 anatoxine diphtérique
 Haemophilus influenzae type b
 (polysaccharides, conjugué)
 virus de l'hépatite B
 (antigènes de surface, biosynthétique)
 virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
 anatoxine tétanique
 susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 53,66 €
 (contient: aluminium, néomycine, polymyxine B
 et streptomycine)

INFANRIX HEXA (GSK)

composant I
 Haemophilus influenzae type b
 (polysaccharides, conjugué)
 susp. inj. (pdr) i.m. [flac.] (I)
 composant II
 Bordetella pertussis (antigènes)
 anatoxine diphtérique
 virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
 virus de l'hépatite B
 (antigènes de surface, biosynthétique)
 anatoxine tétanique
 susp. inj. i.m. [ser. préremplie] (II)
 1 x (I+II) R/b! O 49,10 €
 (contient: aluminium, levure, néomycine et poly-
 myxine B)

12.1.3.9. Vaccins antibactériens divers

L'efficacité de ces produits n'est pas prouvée. Sur base des connaissances actuelles, ils ne sont pas recommandés.

BRONCHO-VAXOM (Vifor)

lysate bactérien (H. influenzae, D. pneumoniae, K. pneumoniae, K. ozaenae, S. aureus, S. pyogenes, S. viridans, N. catarrhalis)
 gél. Adulte
 30 R/ 34,70 €
 gél. Enfant
 30 R/ 26,72 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

BRONCHO-VAXOM (Pi-Pharma)

lysate bactérien (H. influenzae, D. pneumoniae, K. pneumoniae, K. ozaenae, S. aureus, S. pyogenes, S. viridans, N. catarrhalis)
 gél. Adulte
 30 R/ 34,70 €
 (importation parallèle)
Posol. – (médicament à déconseiller)

URO-VAXOM (Vifor)

extrait d'Escherichia coli
 gél.
 30 x 6 mg R/ 40,95 €
 90 x 6 mg R/ 84,40 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

12.2. Immunoglobulines

Ces préparations provenant du plasma humain contiennent surtout des immunoglobulines IgG, les anticorps les plus réactifs; on y retrouve aussi des IgA, des IgM et d'autres protéines plasmatiques en petites quantités.

Les *immunoglobulines humaines polyvalentes*, appelées aussi immunoglobulines standard, contiennent des anticorps antiviraux et antibactériens en quantités variables, ainsi que des antitoxines tétaniques et diphtériques.

Les *immunoglobulines humaines spécifiques*, appelées aussi immunoglobulines hyperimmunes, sont préparées à partir du plasma de patients convalescents ou de sujets récemment immunisés par la vaccination.

12.2.1. IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES

Positionnement

– L'effet protecteur des immunoglobulines ne persiste que quelques mois, parfois quelques semaines seulement.
– La prophylaxie de l'hépatite A en cas de contact avec des personnes (potentiellement) atteintes n'est pas une indication des immunoglobulines polyvalentes; la vaccination contre l'hépatite A est indiquée dans ce cas (voir 12.1.1.6.).

Indications (synthèse du RCP)

Les RCP doivent être consultés pour les indications spécifiques de chaque médicament. Les indications principales sont:

- Agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies sévères.
- Purpura thrombopénique idiopathique.
- Syndrome de Guillain-Barré et maladie de Kawasaki.
- Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Contre-indications

– Déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA.

Effets indésirables

– Douleur au site d'injection.
– Réactions anaphylactiques, surtout chez les malades immunodéprimés: rare.

Interactions

– Lorsque des immunoglobulines ont été administrées au cours des trois derniers mois, la vaccination par des vaccins vivants peut être moins efficace, et il peut alors être préférable de reporter la vaccination ou de revacciner plus tard.

Administration et posologie

– La posologie des immunoglobulines est à adapter en fonction du taux d'anticorps du patient, de l'indication et du poids corporel.

– Certaines préparations d'immunoglobulines sont administrées en perfusion en cas d'infections très graves secondaires à des déficiences en immunoglobulines congénitales ou acquises, quand une action rapide est requise.

GAMMANORM (Octapharma)

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. inj. i.m./s.c. [flac.]			
1 x 1 g/6 ml	R/a!	O	57,57 €
1 x 1,65 g/10 ml	R/a!	O	90,83 €
1 x 3,3 g/20 ml	R/a!	O	172,05 €

GAMUNEX (MPI)

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 10 g/100 ml	U.H.		[446 €]

HIZENTRA (CSL Behring)

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. inj./perf. s.c. [flac.]			
1 x 1 g/5 ml	R/a!	O	54,70 €
1 x 2 g/10 ml	R/a!	O	101,58 €
1 x 4 g/20 ml	R/a!	O	193,56 €

IQYMUNE (C.A.F. - D.C.F.) ▼

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 2 g/20 ml	U.H.		[86 €]
1 x 10 g/100 ml	U.H.		[428 €]
1 x 20 g/200 ml	U.H.		[857 €]

MULTIGAM (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. perf. i.v. [flac., 5 %]			
1 x 2,5 g/50 ml	U.H.		[107 €]

NANOGAM (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 1 g/20 ml	U.H.		[60 €]
1 x 2,5 g/50 ml	U.H.		[120 €]
1 x 5 g/100 ml	U.H.		[201 €]
1 x 10 g/200 ml	U.H.		[382 €]
1 x 20 g/400 ml	U.H.		[764 €]

OCTAGAM (Octapharma)

immunoglobulines (plasma humain)		
sol. perf. i.v. [flac.]		
1 x 2 g/20 ml	U.H.	[97 €]
1 x 2,5 g/50 ml	U.H.	[119 €]
1 x 5 g/100 ml	U.H.	[238 €]
1 x 5 g/50 ml	U.H.	[242 €]
1 x 10 g/100 ml	U.H.	[485 €]
1 x 10 g/200 ml	U.H.	[476 €]
1 x 20 g/200 ml	U.H.	[970 €]

PRIVIGEN (CSL Behring)

immunoglobulines (plasma humain)		
sol. perf. i.v. [flac.]		
1 x 2,5 g/25 ml	U.H.	[111 €]
1 x 5 g/50 ml	U.H.	[222 €]
1 x 10 g/100 ml	U.H.	[444 €]
1 x 20 g/200 ml	U.H.	[888 €]

SANDOGLOBULINE (CSL Behring)

immunoglobulines (plasma humain)		
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
6 g + 200 ml solv.	U.H.	[251 €]

12.2.2. IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES CONTRE L'HÉPATITE B

Positionnement

– Pour les spécialités disponibles, la seule indication est la prévention d'une réinfection dans le cadre d'une transplantation hépatique due à une insuffisance hépatique induite par l'hépatite B.

– Pour les deux indications mentionnées ci-dessous, les immunoglobulines doivent être importées de l'étranger [voir *Folia de septembre 2013*].

- En cas de contact avec l'antigène HBs: les immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B sont efficaces si elles sont administrées dans les 7 jours suivant un contact; le vaccin peut être injecté simultanément en un site distinct. La nécessité d'administrer des immunoglobulines contre l'hépatite B après une piqûre accidentelle doit être évaluée individuellement [voir *Folia de septembre 2012*].

- Chez les nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs: les immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B sont administrées dans les 12 heures après la naissance, en même temps que le vaccin contre l'hépatite B (en un site distinct) [voir 12.1.1.7.]. Dans l'indication chez les nouveau-nés, la spécialité importée peut être remboursée sous certaines conditions.

HEPACAF (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulines antihépatite B (plasma humain)		
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1 x 5.000 UI + 100 ml solv.	U.H.	[1.028 €]

ZUTECTRA (Infarama)

immunoglobulines antihépatite B (plasma humain)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
5 x 500 UI/1 ml	R/b! O	1.632,43 €

12.2.3. IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES CONTRE LA RAGE

Ces immunoglobulines ne sont administrées qu'après avis de l'Institut de Médecine Tropicale [voir www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf et *Folia de novembre 2017*]. Pour le vaccin contre la rage, voir 12.1.1.8. Pour plus d'informations concernant la disponibilité des immunoglobulines contre la rage, voir page 11 sur https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_FR.pdf (février 2019).

12.2.4. IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES CONTRE LE TÉTANOS

Positionnement

– Ces immunoglobulines sont indiquées en cas de plaie à risque de tétanos chez les personnes non immunes ou en cas de doute quant à l'immunité; une immunisation active par l'anatoxine tétanique est instaurée simultanément (voir *Tableau 12c. dans 12.1.2.1.*).

– Dans le tétanos avéré, des doses curatives élevées de ces immunoglobulines sont administrées.

– Il n'existe plus de spécialité à base d'immunoglobulines antitétaniques en Belgique. Elle peut être importée de l'étranger par le pharmacien sur présentation d'une prescription nominative et d'une déclaration du médecin [voir *Folia de septembre 2013*]. Les immunoglobulines antitétaniques destinées à la trousse d'urgence peuvent être importées sur présentation d'une prescription anonyme accompagnée d'une déclaration du médecin certifiant que le médicament est destiné à la trousse d'urgence [voir *Folia de juin 2013*].

12.2.5. IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES CONTRE LE CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)

Positionnement

– Ces immunoglobulines ont pour indication la prophylaxie des manifestations cliniques d'une infection à CMV chez les patients sous thérapie immunosuppressive, en particulier les patients transplantés.

MEGALOTECT (Infarama)immunoglobulines anticytomégalovirus
(plasma humain)sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 1.000 U/10 ml U.H. [185 €]
1 x 5.000 U/50 ml U.H. [899 €]

– L'objectif est de protéger, en cas de grossesse ultérieure, l'enfant Rhésus positif d'une anémie hémolytique et des complications de celle-ci; une telle administration préventive apporte une protection presque totale.

12.2.6. IMMUNOGLOBULINES ANTI-D

Ces immunoglobulines sont extraites du plasma de femmes Rhésus (Rh) négatives immunisées.

Positionnement

– Ces immunoglobulines sont utilisées pour prévenir la formation d'anticorps anti-Rh chez les femmes Rh négatives ayant donné naissance à un enfant Rh positif, ou après une fausse couche ou un avortement, et chez les femmes Rh négatives non enceintes pouvant encore le devenir et qui ont reçu par erreur une transfusion de sang Rh positif.

Effets indésirables

- Légère réaction locale.
- Fièvre: rare.

Administration et posologie

– L'injection doit être effectuée le plus tôt possible, dans les 72 heures après l'accouchement, l'avortement ou la transfusion sanguine.

*RHOGAM (Pharma Logistics)*immunoglobulines anti-Rh(D) (plasma humain)
sol. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,3 mg/1 ml R/a O 41,19 €

12.3. Immunomodulateurs

Sont discutés ici :

- les immunosuppresseurs en cas de transplantation
- les médicaments des maladies immunitaires chroniques.

12.3.1. IMMUNOSUPPESSEURS EN CAS DE TRANSPLANTATION

Sont discutés ici :

- immunoglobulines antilymphocytes
- azathioprine
- basiliximab
- ciclosporine
- acide mycophénolique
- tacrolimus, évérolimus et sirolimus.

Les corticostéroïdes (voir 5.4.) sont aussi utilisés dans le cadre de l'immunosuppression. Beaucoup de substances antitumorales (voir 13. Médicaments antitumoraux) ont un effet immunosuppresseur, mais leurs effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre leur utilisation en dehors de l'oncologie (à l'exception du méthotrexate et de certains agents biologiques).

Positionnement

– Les immunosuppresseurs sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.

– Le but de l'immunosuppression dans la transplantation de tissus ou d'organes est d'empêcher ou de freiner les réactions de rejet (*host versus graft disease*) ou les réactions du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*).

– Les immunosuppresseurs peuvent contrecarrer ou empêcher la réaction immunitaire par différents mécanismes.

– Ces médicaments augmentent le risque d'infections bactériennes, virales, mycotiques et opportunistes.

– Les corticostéroïdes sont utilisés en prophylaxie et dans le traitement du rejet étant donné qu'ils interviennent déjà à un stade précoce de la réponse immunitaire (voir 5.4.).

– Les immunoglobulines antilymphocytes et le basiliximab sont synthétisés à partir d'une source biologique ou en sont extraits; ce sont des «médicaments biologiques». Ils sont généralement considérés comme deuxième choix en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux immunosuppresseurs traditionnels.

– L'azathioprine, la ciclosporine et l'acide mycophénolique sont aussi uti-

lisées dans des maladies immunitaires chroniques (voir 12.3.2.).

Contre-indications

- Vaccination avec des vaccins vivants.

Grossesse et allaitement

– Les immunosuppresseurs sont en principe contre-indiqués pendant la grossesse et la période d'allaitement. Parmi les immunosuppresseurs mentionnés ici, cette contre-indication s'applique en particulier aux immunoglobulines antilymphocytaires, à l'acide mycophénolique, à l'évérolimus et au sirolimus. En ce qui concerne les autres immunosuppresseurs, des données cliniques indiquent que les avantages du traitement chez la mère l'emportent sur le risque limité pour l'enfant.

– Risque théorique de tératogénéité lorsque le partenaire de la femme est traité par un immunosuppresseur. Ce risque concerne probablement l'acide mycophénolique.

– Allaitement: l'utilisation d'immunoglobulines antilymphocytaires, de ciclosporine, d'acide mycophénolique, d'évérolimus et de sirolimus pendant la période d'allaitement peut avoir des effets néfastes chez l'enfant.

Précautions particulières

– Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: voir la rubrique «Précautions particulières» du point 12.1.

12.3.1.1. Immunoglobulines antilymphocytes

Ces immunoglobulines sont obtenues à partir de lapins immunisés par des lymphocytes humains.

Positionnement

– Voir 12.3.1.

Contre-indications

- Grossesse.
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Infection active.
- Thrombocytopénie sévère.

Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres malignités, surtout cutanés.
- Réaction fébrile.
- Thrombopénie.
- Choc anaphylactique (rare), réactions anaphylactoïdes (moins graves mais plus fréquentes).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.

Précautions particulières

- Voir 12.3.1.

GRAFALON (Fresenius Kabi)

immunoglobulines antilymphocytes T
(sérum de lapin)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.] U.H. [280 €]
1 x 100 mg/5 ml

THYMOGLOBULINE (Sanofi Belgium)

immunoglobulines antilymphocytes T
(sérum de lapin)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.] U.H. [174 €]
1 x 25 mg + 5 ml solv.

12.3.1.2. Azathioprine

L'azathioprine est un antagoniste des purines, dérivé de la 6-mercaptopurine.

Positionnement

- Voir 12.3.1.
- L'azathioprine est aussi utilisée dans certaines maladies auto-immunes.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la mercaptopurine.
- Activité thiopurine S-méthyltransférase très faible ou absente.

Effets indésirables

- L'azathioprine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés.
- Toxicité hématologique: leucopénie, thrombocytopénie (notamment chez les patients présentant une déficience en thiopurine S-méthyltransférase).
- Rarement: hépatotoxicité, cholestase, pancréatite, colite, diverticulite.

Grossesse et allaitement

- Pas d'indices d'un effet tératogène. Déconseillé durant le 3^e trimestre de la grossesse en raison du risque de myélosuppression chez l'enfant et du risque d'infection à CMV chez le nouveau-né.
- Si le traitement à l'azathioprine est essentiel pour la santé de la femme, le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.

Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Ralentissement du métabolisme de l'azathioprine avec toxicité hématologique accrue en cas d'association à des inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat).

Précautions particulières

- Voir 12.3.1.
- Le dosage de l'enzyme thiopurine-S-méthyltransférase est conseillé avant de débiter le traitement.
- Un suivi strict de la formule sanguine s'impose.
- En raison du risque accru de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

AZATHIOPRINE SANDOZ (Sandoz)

azathioprine compr. pellic. (séc.) 30 x 50 mg	R/a ⊕	10,10 €
100 x 50 mg	R/a ⊕	22,75 €

AZATHIOPRIN SANDOZ (Sandoz)

azathioprine compr. pellic. (séc.) 100 x 100 mg	R/a ⊕	32,41 €
---	-------	---------

IMURAN (Aspen)

azathioprine compr. pellic. Mitis 100 x 25 mg	R/a ⊕	14,29 €
compr. pellic. (séc.) 100 x 50 mg	R/a ⊕	21,69 €

IMURAN (PI-Pharma)

azathioprine compr. pellic. (séc.) 100 x 50 mg (importation parallèle)	R/a ⊕	21,69 €
---	-------	---------

12.3.1.3. Basiliximab

Le basiliximab est un anticorps monoclonal de souris humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2.

Positionnement

- Voir 12.3.1.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Infection active.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Aussi: troubles gastro-intestinaux, hypertension, anémie, rarement réactions allergiques sévères.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.

Précautions particulières

- Voir 12.3.1.

SIMULECT (Novartis Pharma)

basiliximab (biosynthétique)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]
1 x 20 mg + 5 ml solv. U.H. [829 €]

12.3.1.4. Ciclosporine

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine, et inhibe ainsi l'activation des lymphocytes T.

Positionnement

- Voir 12.3.1.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- En cas d'usage en présence d'un syndrome néphrotique, d'arthrite rhumatoïde et de psoriasis: hypertension non contrôlée, infections non contrôlées, pathologies malignes.

Effets indésirables

- **La ciclosporine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés.
- Hypertension.
- Perte de magnésium.
- Hyperkaliémie.
- Néphrotoxicité.
- Hirsutisme.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Risque accru d'infection (surtout infection à CMV) chez l'enfant, suite à hypoplasie médullaire.

Interactions

- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques et d'AINS.
- Risque accru de toxicité musculaire provoquée par les statines.
- La ciclosporine est un substrat du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Voir 12.3.1.
- Un contrôle des concentrations dans le sang complet s'impose.
- Contrôle régulier de la kaliémie (voir *Intro.6.2.7.*) et de la magnésémie.
- La fonction rénale et la tension artérielle doivent être contrôlées.
- En raison du risque accru de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

NEORAL-SANDIMMUN (Novartis Pharma)

ciclosporine			
caps. molle			
60 x 10 mg	R/a	⊖	16,96 €
50 x 25 mg	R/a	⊖	28,47 €
50 x 50 mg	R/a	⊖	47,45 €
50 x 100 mg	R/a	⊖	79,04 €
sol.			
50 ml 100 mg/1 ml	R/a	○	90,32 €

SANDIMMUN (Novartis Pharma)

ciclosporine			
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]			
10 x 250 mg/5 ml	R/a	○	59,07 €

12.3.1.5. Acide mycophénolique

L'acide mycophénolique est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH), une enzyme-clé dans la synthèse de la guanosine.

Positionnement

- Voir 12.3.1.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **L'acide mycophénolique est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés.
- Leucopénie, anémie.
- Troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.1.

– L'acide mycophénolique a un effet tératogène, abortif et mutagène. Si l'acide mycophénolique est utilisé chez les femmes, la contraception est recommandée avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines plus tard.

Précautions particulières

– Voir 12.3.1.

– En raison du risque accru de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

CELLCEPT (Roche) ▽ Ω ₁

mycophénolate, mofétil compr. pellic. 150 x 500 mg	R/a \ominus	133,35 €
gél. 300 x 250 mg	R/a \ominus	133,35 €
sirop susp. (pdr) 175 ml 1 g/5 ml	R/a \ominus	68,21 €
mycophénolate, mofétil (sous forme de chlorhydrate) sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.] 4 x 500 mg	U.H.	[25 €]

MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE (Accord) ▽ Ω ₁

mycophénolate, mofétil (sous forme de chlorhydrate) sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.] 4 x 500 mg	U.H.	[40 €]
--	------	--------

MYCOPHENOLAT MOFETIL SANDOZ (Sandoz) ▽ Ω ₁

mycophénolate, mofétil compr. pellic. 150 x 500 mg	R/a \ominus	130,93 €
gél. 300 x 250 mg	R/a \ominus	130,69 €

MYFENAX (Teva) ▽ Ω ₁

mycophénolate, mofétil compr. pellic. 150 x 500 mg	R/a \ominus	133,35 €
gél. 300 x 250 mg	R/a \ominus	133,35 €

MYFORTIC (Novartis Pharma) ▽ Ω ₁

acide mycophénolique (sodium) compr. gastro-résist. 120 x 180 mg	R/a \ominus	91,52 €
120 x 360 mg	R/a \ominus	178,67 €

12.3.1.6. Évérolimus, sirolimus et tacrolimus

Ces médicaments sont des analogues de la ciclosporine.

Le temsirolimus, qui est utilisé exclusivement en oncologie, est abordé au point 13.2.2.7.

Positionnement

– Voir 12.3.1.

– L'évérolimus et le sirolimus sont, en plus de leur utilisation après transplantation, aussi utilisés, à doses élevées, en oncologie (pour l'évérolimus, voir 13.2.2.7.; pour le sirolimus, cette indication ne figure pas dans le RCP).

– Le tacrolimus est aussi disponible pour l'application cutanée dans la dermatite atopique (voir 15.11.).

Contre-indications

– **Grossesse pour l'évérolimus et le sirolimus.**

– Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

– Tacrolimus: hypersensibilité aux macrolides.

Effets indésirables

– **L'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**

– Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés.

– Tacrolimus: aussi hypertension, neuropathies, néphrotoxicité, hépatotoxicité, diabète, troubles électrolytiques, en particulier hyperkaliémie et aussi perte de magnésium et de calcium.

– Événolimus et sirolimus: aussi angioœdème, œdèmes périphériques, troubles gastro-intestinaux, hépatiques et hématologiques, et hyperlipidémie.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.1.

– Une baisse de la fécondité masculine ne peut être exclue.

Interactions

– Événolimus et sirolimus: risque accru d'angioœdème en cas d'administration concomitante d'IECA.

– L'évérolimus, le tacrolimus et le sirolimus sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 12.3.1.

– Un contrôle des concentrations dans le sang complet est indiqué.

– Tacrolimus: contrôle régulier des électrolytes, en particulier de la kaliémie (voir Intro.6.2.7.).

Évérolimus

CERTICAN (Novartis Pharma)

évérolimus compr.			
60 x 0,25 mg	R/a O		109,49 €
60 x 0,5 mg	R/a O		209,38 €
60 x 0,75 mg	R/a O		309,29 €

Sirolimus

RAPAMUNE (Pfizer)

sirolimus compr. enr.			
100 x 1 mg	R/a O		361,60 €
30 x 2 mg	R/a O		221,35 €
sol.			
60 ml 1 mg/1 ml	R/a O		221,35 €

Tacrolimus

ADOPORT (Sandoz)

tacrolimus gél.			
100 x 0,5 mg	R/a ⊕		62,87 €
100 x 1 mg	R/a ⊕		100,20 €
100 x 2 mg	R/a ⊕		190,81 €
100 x 5 mg	R/a ⊕		438,86 €

ADVAGRAF (Astellas)

tacrolimus gél. lib. prol.			
100 x 0,5 mg	R/a ⊕		63,97 €
100 x 1 mg	R/a ⊕		102,00 €
100 x 3 mg	R/a ⊕		279,53 €
100 x 5 mg	R/a ⊕		447,39 €

DAILIPORT (Sandoz)

tacrolimus gél. lib. prol.			
100 x 0,5 mg	R/a ⊕		63,97 €
100 x 1 mg	R/a ⊕		102,00 €
100 x 2 mg	R/a ⊕		190,81 €
100 x 3 mg	R/a ⊕		279,53 €
100 x 5 mg	R/a ⊕		447,39 €

PROGRAFT (Astellas)

tacrolimus gél.			
100 x 0,5 mg	R/a ⊕		63,97 €
100 x 1 mg	R/a ⊕		102,00 €
100 x 5 mg	R/a ⊕		447,39 €
tacrolimus sol. perf. à diluer i.v. [amp.]			
10 x 5 mg/1 ml	U.H.		[424 €]

12.3.2. MÉDICAMENTS DES MALADIES IMMUNITAIRES CHRONIQUES

Sont discutés ici :

- Les inhibiteurs du TNF
- Les inhibiteurs de l'interleukine
- Les interférons
- Les immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques
- Les inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)
- Divers immunomodulateurs.

Les corticostéroïdes (voir 5.4.), le léflunomide (voir 9.2.3.), le méthotrexate (voir 13.1.2.1.), l'azathioprine (voir

12.3.1.2.), la ciclosporine (voir 12.3.1.4.), l'acide mycophénolique (voir 12.3.1.5.) et la pirféridone (voir 4.3.3.) ont aussi un effet immunosuppresseur et sont parfois utilisés dans les maladies immunitaires chroniques.

Positionnement

- Les maladies immunitaires chroniques comprennent entre autres la sclérose en plaques (voir 10.14.), les maladies inflammatoires de l'intestin (voir 3.7.), les glomérulonéphrites, la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.), la spondylarthrite, le lupus érythémateux et le psoriasis (voir 15.7.).

- Les traitements immunomodulateurs pour les formes sévères d'asthme, de dermatite atopique et de polyposse naso-sinusienne sont repris ici.

- Beaucoup d'antitumoraux (voir 13. Médicaments antitumoraux) ont un effet immunosuppresseur mais leur effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre un usage en dehors de l'oncologie.

Indications (synthèse du RCP)

- Etant donné les indications très spécifiques de ces médicaments, celles-ci sont mentionnées de façon concise dans la rubrique «indications». Pour plus d'informations, nous renvoyons aux RCP.

Contre-indications

- Vaccination avec des vaccins vivants.

Grossesse et allaitement

- Pour la plupart de ces médicaments, il existe très peu de données sur l'innocuité pendant la grossesse. Certains sont contre-indiqués ou déconseillés à partir du 3^{ème} trimestre de la grossesse, pour d'autres il existe des données limitées mais rassurantes. Le RCP doit être consulté quant à la durée de la contraception après l'arrêt du traitement avec des spécialités qui sont contre-indiquées.

- Allaitement: pour plusieurs médicaments, il existe peu ou pas de données sur l'innocuité chez l'homme (p.ex. les inhibiteurs des interleukines). Pour un certain nombre de médicaments, il est mentionné que des effets nocifs ne peuvent être exclus chez l'enfant exposé via le lait maternel (p.ex. tofacitinib, abatacept, aprémilast et tériflunomide).

Effets indésirables

- Sensibilité accrue aux infections.
- Apparition d'affections malignes, entre autres des lymphomes, ne pouvant être exclue pour aucun immunosuppresseur.

Dans la plupart des affections inflammatoires chroniques, il existe cependant déjà un risque accru de cancer, surtout de lymphome et de cancer de la peau.

Précautions particulières

– Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: voir la rubrique «Précautions particulières» du point 12.1.

12.3.2.1. Inhibiteurs du TNF

L'adalimumab, le certolizumab, l'éta-nercept, le golimumab et l'infliximab sont des inhibiteurs du TNF (*Tumor Necrosis Factor*), une cytokine impliquée dans les processus inflammatoires. Ils exercent un effet immunomodulateur prononcé.

Positionnement

– Voir 12.3.2.; concernant la polyarthrite rhumatoïde, voir 9.2. et *Folia d'octobre 2020*; concernant les affections inflammatoires de l'intestin, voir 3.7.; concernant le psoriasis, voir 15.7.

– Les inhibiteurs du TNF ne sont en principe utilisés que dans des affections évolutives graves après échec des traitements classiques (par le méthotrexate p. ex.), et souvent en association (p.ex. au méthotrexate).

Indications (synthèse du RCP)

– Adalimumab: certaines formes de douleurs articulaires, d'uvéïte, de psoriasis et d'affection inflammatoire de l'intestin.

– Certolizumab: certaines formes de douleurs articulaires et de psoriasis.

– Etanercept: certaines formes de douleurs articulaires et de psoriasis.

– Golimumab: certaines formes de douleurs articulaires et d'affection inflammatoire de l'intestin.

– Infliximab: certaines formes de douleurs articulaires, de psoriasis et d'affection inflammatoire de l'intestin.

Contre-indications

– Infection bactérienne ou virale active, entre autres tuberculose active.

– Insuffisance cardiaque modérée à sévère.

– Vaccination par un vaccin vivant. L'administration d'un vaccin vivant est déconseillée pendant les 6 premiers mois de vie chez les nourrissons exposés in utero à un inhibiteur du TNF.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2.

– Réactions au site d'injection en cas d'injection sous-cutanée.

– Réactions cutanées, entre autres prurit et déclenchement d'un psoriasis.

– Céphalées, vertiges, neuropathies.

– Troubles gastro-intestinaux.

– Sensibilité accrue aux infections et réactivation de la tuberculose [voir *Folia de juin 2002* et *Folia de septembre 2005*].

– Réactions allergiques.

– Aggravation et apparition d'une insuffisance cardiaque sévère.

– Suspicion d'un effet cancérigène (lymphomes surtout) [voir *Folia de janvier 2010*], bien que les données récentes soient rassurantes. Dans la plupart des maladies inflammatoires chroniques, il existe déjà un risque accru de cancer, surtout de lymphomes et de cancer de la peau.

– Aggravation et peut-être déclenchement de poussées d'affections démyélinisantes comme la sclérose en plaques.

– Troubles hématologiques parfois graves (dépression médullaire): très rare.

– Infliximab: aussi réactions à la perfusion, notamment des réactions anaphylactiques (pouvant aller jusqu'au choc) pendant ou quelques heures après la perfusion (fréquentes dans les premiers mois du traitement ou après réinstauration du traitement). Des réactions d'hypersensibilité tardives (3 à 12 jours après l'administration) peuvent survenir, surtout après réinstauration du traitement après plusieurs années.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

– Avec les inhibiteurs du TNF, il existe une expérience limitée, avec des résultats rassurants; ceci est surtout valable pour l'adalimumab et le certolizumab. Cependant, il existe très peu de données sur le golimumab. **L'utilisation n'est pas recommandée à partir du 3^{ème} trimestre de grossesse en raison d'un risque d'immunosuppression chez l'enfant.**

– L'administration d'un vaccin vivant est déconseillée pendant les 6 premiers mois de vie chez les nourrissons exposés in utero à un inhibiteur du TNF.

Précautions particulières

– Avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur du TNF, il convient de rechercher une tuberculose (anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, le cas échéant, de traiter une tuberculose latente pendant 6 mois. En cas de tuberculose active chez un patient traité par un inhibiteur du TNF, celui-ci doit être interrompu [voir *Folia de septembre 2005*].

– La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'affection maligne; on préconise souvent 5 ans de rémission complète avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur du TNF.

– En raison du risque accru de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

– Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: voir la rubrique «Précautions particulières» du point 12.1.

– Infliximab: surveillance vis-à-vis de réactions anaphylactiques suite à l'administration (du matériel de réanimation doit être à disposition) et vis-à-vis de réactions d'hypersensibilité retardée, jusqu'à 12 jours après l'administration.

Adalimumab

AMGEVITA (Amgen) ▼ ▽

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
1 x 20 mg/0,4 ml	R/b ¹	⊖	140,32 €
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €
sol. inj. s.c. SureClick [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €

HULIO (Mylan) ▼ ▽

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [flac.]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €

HULIO (Abacus) ▼ ▽

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €
(distribution parallèle)			

HUMIRA (AbbVie) ▼ ▽

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 20 mg/0,2 ml	R/b ¹	⊖	292,76 €
2 x 40 mg/0,4 ml	R/b ¹	⊖	575,93 €
6 x 40 mg/0,4 ml	R/b ¹	⊖	1.621,56 €
1 x 80 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	575,93 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,4 ml	R/b ¹	⊖	575,93 €
6 x 40 mg/0,4 ml	R/b ¹	⊖	1.621,56 €
1 x 80 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	575,93 €

HYRIMOZ (Sandoz) ▼ ▽

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €

IDACIO (Fresenius Kabi) ▼ ▽

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [flac.]			
1 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	271,05 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €

IMRALDI (Biogen) ▼ ▽

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b ¹	⊖	1.578,28 €

Certolizumab

CIMZIA (UCB) ▼ ▽

certolizumab, pégol (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [cart., inject. autom. avaj]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	962,49 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	962,49 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	962,49 €

CIMZIA (Abacus) ▼ ▽

certolizumab, pégol (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	962,49 €
(distribution parallèle)			

Étanercept

BENEPALI (Biogen) ▼ ▽

étanercept (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
4 x 25 mg/0,5 ml	R/b ¹	⊖	263,26 €
4 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	521,51 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	1.517,67 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	521,51 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	1.517,67 €

ENBREL (Pfizer) ▼ ▽

étanercept (biosynthétique)			
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]			
4 x 10 mg + 1 ml solv.	R/b ¹	⊖	137,57 €
4 x 25 mg + 1 ml solv.	R/b ¹	⊖	326,66 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
4 x 25 mg/0,5 ml	R/b ¹	⊖	326,66 €
4 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	649,49 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	1.818,83 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	649,49 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	1.818,83 €

ERELZI (Sandoz) ▼ ▽

étanercept (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	521,51 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	1.517,67 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	521,51 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b ¹	⊖	1.517,67 €

Golimumab*SIMPONI (MSD)*

golimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b!	○	1.062,16 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	○	1.062,16 €
sol. inj. s.c. SmartJect [stylo prérempli]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b!	○	1.062,16 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	○	1.062,16 €

SIMPONI (Abacus)

golimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/		1.060,51 €
sol. inj. s.c. SmartJect [stylo prérempli]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b!	○	1.062,16 €
(distribution parallèle)			

Infliximab*FLIXABI (Biogen) ▼*

infliximab (biosynthétique)			
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	U.H.		[369 €]

INFLECTRA (Hospira) ▽

infliximab (biosynthétique)			
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	U.H.		[375 €]

REMICADE (MSD)

infliximab (biosynthétique)			
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	U.H.		[369 €]

REMSIMA (Celltrion)

infliximab (biosynthétique)			
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	U.H.		[369 €]

ZESSLY (Sandoz) ▼

infliximab (biosynthétique)			
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	U.H.		[369 €]

12.3.2.2. Inhibiteurs des interleukines

Les inhibiteurs des interleukines inhibent l'activité biologique de l'interleukine (IL) concernée, inhibant ainsi le processus inflammatoire.

Les inhibiteurs des interleukines suivants sont discutés ici :

- anakinra (dirigé contre l'IL-1 α et l'IL-1 β)
- benralizumab (dirigé contre l'Il-5)
- brodalumab (dirigé contre l'IL-17A)
- canakinumab (dirigé contre l'IL-1 β)
- dupilimab (dirigé contre l'IL-4 α et l'IL-13)
- guselkumab (dirigé contre l'IL-23)
- ixékizumab (dirigé contre l'IL-17A)
- mépolizumab (dirigé contre l'Il-5)
- reslizumab (dirigé contre l'Il-5)
- risankizumab (dirigé contre l'IL-23)
- sarilumab (dirigé contre l'IL-6)
- sécukinumab (dirigé contre l'IL-17A)
- siltuximab (dirigé contre l'IL-6)
- tildrakizumab (dirigé contre l'IL-23)

- tocilizumab (dirigé contre l'IL-6)
- ustékinumab (dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23)

Le basiliximab (dirigé contre l'IL-2) est discuté avec les immunosuppresseurs en cas de transplantation (*voir* 12.3.1.3.).

Positionnement

– *Voir* 12.3.2.

– En ce qui concerne l'arthrite chronique, *voir* 9.2.; en ce qui concerne le psoriasis, *voir* 15.7.; en ce qui concerne la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, *voir* 3.7., en ce qui concerne l'asthme, *voir* 4.1..

– Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans des affections graves après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Anakinra: certaines formes d'arthropathies et de syndromes auto-inflammatoires.
- Benralizumab: certaines formes d'asthme.
- Brodalumab: certaines formes de psoriasis.
- Canakinumab: certaines formes de syndromes périodique de fièvre et d'arthropathies.
- Dupilumab: certaines formes d'asthme, de dermatite atopique et de polypose naso-sinusienne.
- Guselkumab: certaines formes de psoriasis.
- Ixékizumab: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Mépolizumab: certaines formes d'asthme.
- Reslizumab: certaines formes d'asthme.
- Risankizumab: certaines formes de psoriasis.
- Sarilumab: certaines formes d'arthropathies.
- Sécukinumab: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Siltuximab: maladie de Castleman.
- Tildrakizumab: certaines formes de psoriasis.
- Tocilizumab: certaines formes d'arthropathies.
- Ustékinumab: certaines formes de maladies intestinales, d'arthropathies et de psoriasis.

Contre-indications

- **Concernant la grossesse: voir 12.3.2. et la rubrique «Grossesse et allaitement».**
- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

– Brodalumab: aussi maladie de Crohn active.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., p.ex.sensibilité accrue aux infections.

– Anakinra: aussi réactions au site d'injection; troubles hématologiques (par ex. neutropénie) troubles de la fonction hépatique.

– Benralizumab: réactions au site d'injection, céphalées, fièvre, pharyngite, réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie).

– Brodalumab: aussi réactions au site d'injection, arthralgie, céphalées, fatigue, douleurs oropharyngées, nausées, diarrhées. Des cas d'idées ou de comportements suicidaires ont été rapportés lors des études mais un lien causal n'a pas été établi.

– Canakinumab: aussi réactions au site d'injection, troubles hématologiques (p.ex. neutropénie), troubles de la fonction hépatique.

– Dupilumab: réactions au site d'injection, céphalées, hyperéosinophilie généralement transitoire, conjonctivite, bléharite, herpès buccal.

– Guselkumab: aussi urticaire, réactions au site d'injection, troubles hépatiques.

– Ixékizumab: aussi urticaire, réactions au site d'injection.

– Mépolizumab: réactions au site d'injection, céphalées, fièvre, pharyngite, douleurs articulaires et abdominales, réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie).

– Reslizumab: réactions au site d'injection, céphalées, fièvre, pharyngite, myalgies et élévation des CPK, réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie). Un risque de cancer n'est pas exclu.

– Risanikizumab: aussi céphalées, fatigue, réactions au site d'injection, infection des voies respiratoires supérieures, dermatomycoses.

– Sarilumab: aussi troubles hématologiques (p.ex. neutropénie), troubles gastro-intestinaux, troubles hépatiques, diverticulite avec perforation, troubles lipidiques, réactions liées à la perfusion.

– Sécukinumab: aussi urticaire et autres réactions allergiques parfois graves.

– Siltuximab: aussi réactions allergiques parfois graves, affections buccodentaires, rash.

– Tildrakizumab: aussi infections des voies respiratoires supérieures, troubles gastro-intestinaux, céphalées, dorsalgies et douleur au site d'injection.

– Tocilizumab: aussi troubles hématologiques (p.ex. neutropénie), troubles gastro-intestinaux; troubles hépatiques,

diverticulite avec perforation; troubles lipidiques; réactions liées à la perfusion.

– Ustékinumab: aussi réactions allergiques parfois graves; réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2. Certains inhibiteurs des interleukines sont contre-indiqués pendant la grossesse.

– Il existe encore très peu de données chez l'homme.

– A partir du 2^{ème} trimestre, le passage placentaire augmente. Lorsqu'ils sont utilisés en fin de grossesse, et en fonction de leur demi-vie, certains peuvent persister dans le sang du nouveau-né un certain temps, avec un risque d'immunosuppression.

– Pour le tocilizumab: données limitées mais rassurantes.

Interactions

– Anakinra et canakinumab: l'utilisation simultanée avec un inhibiteur du TNF est déconseillée (risque accru d'infections graves).

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être détectée (par anamnèse, intradermo-réaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

– Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: voir la rubrique «Précautions particulières» du point 12.1.

– Brodalumab, sécukinumab, ixékizumab: surveiller étroitement les patients pour déceler de nouveaux cas ou des exacerbations de la maladie de Crohn et d'une colite ulcéreuse.

– Benralizumab, dupilumab, mépolizumab et reslizumab: les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant d'instaurer le traitement.

Anakinra

KINERET (Swedish Orphan) ▽ G₀

anakinra (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
28 x 100 mg/0,67 ml U.H. [930 €]

Benralizumab

FASENRA (AstraZeneca) ▼

benralizumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 30 mg/1 ml R/b/ ○ 2.416,23 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]
1 x 30 mg/1 ml R/b/ ○ 2.416,23 €

FASENRA (Abacus) ▼

benralizumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
1 x 30 mg/1 ml	R/b! ○	2.416,23 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]		
1 x 30 mg/1 ml	R/	2.412,73 €
(distribution parallèle)		

Brodalumab**KYNTHEUM (Leo) ▼**

brodalumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
2 x 210 mg/1,5 ml	R/b! ○	1.123,21 €

Canakinumab**ILARIS (Novartis Pharma) ▽**

canakinumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [flac.]		
1 x 150 mg/1 ml	U.H.	[10.828 €]

Dupilumab**DUPIXENT (Sanofi Belgium) ▼**

dupilumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
2 x 300 mg/2 ml	R/b! ○	1.271,82 €
6 x 300 mg/2 ml	R/b! ○	3.796,24 €

Guselkumab**TREMFYA (Janssen-Cilag) ▼**

guselkumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ○	2.179,79 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ○	2.179,79 €

Ixékizumab**TALTZ (Eli Lilly) ▼**

ixékizumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
1 x 80 mg/1 ml	R/b! ○	1.045,71 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]		
1 x 80 mg/1 ml	R/b! ○	1.045,71 €

Mépolizumab**NUCALA (GSK)**

mépolizumab (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr) s.c. [flac.]		
1 x 100 mg	R/b! ○	1.313,55 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ○	1.107,35 €
3 x 100 mg/1 ml	R/b! ○	3.302,84 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ○	1.107,35 €
3 x 100 mg/1 ml	R/b! ○	3.302,84 €

NUCALA (Abacus)

mépolizumab (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr) s.c. [flac.]		
1 x 100 mg	R/b! ○	1.313,55 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ○	1.107,35 €
(distribution parallèle)		

Reslizumab**CINQAERO (Teva) ▼**

reslizumab (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
2 x 25 mg/2,5 ml	U.H.	[258 €]
2 x 100 mg/10 ml	U.H.	[1.030 €]

Risankizumab**SKYRIZI (AbbVie) ▼**

risankizumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
2 x 75 mg/0,83 ml	R/b! ○	3.108,87 €

Sarilumab**KEVZARA (Sanofi-Aventis) ▼ ▽**

sarilumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
2 x 150 mg/1,14 ml	R/b! ○	920,45 €
2 x 200 mg/1,14 ml	R/b! ○	920,45 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]		
2 x 150 mg/1,14 ml	R/b! ○	920,45 €
6 x 150 mg/1,14 ml	R/b! ○	2.742,17 €
2 x 200 mg/1,14 ml	R/b! ○	920,45 €
6 x 200 mg/1,14 ml	R/b! ○	2.742,17 €

Sécukinumab**COSENTYX (Novartis Pharma)**

sécukinumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
1 x 150 mg/1 ml	R/b! ○	507,27 €
2 x 150 mg/1 ml	R/b! ○	1.004,96 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]		
1 x 150 mg/1 ml	R/b! ○	507,27 €
2 x 150 mg/1 ml	R/b! ○	1.004,96 €

Siltuximab**SYLVANT (Janssen-Cilag) ▼**

siltuximab (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg	U.H.	[535 €]
1 x 400 mg	U.H.	[2.141 €]
(médicament orphelin)		

Tildrakizumab**ILUMETRI (Almirall) ▼**

tildrakizumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ○	2.810,04 €

Tocilizumab**ROACTEMRA (Roche) ▽**

tocilizumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
4 x 162 mg/0,9 ml	R/b! ○	1.021,67 €
sol. inj. s.c. ACTPen [stylo préremplie]		
4 x 162 mg/0,9 ml	R/b! ○	1.021,67 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
4 x 80 mg/4 ml	U.H.	[592 €]
4 x 200 mg/10 ml	U.H.	[1.481 €]
4 x 400 mg/20 ml	U.H.	[2.962 €]

Ustékinumab

STELARA (Janssen-Cilag)

ustékinumab (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [flac.]	
1 x 45 mg/0,5 ml	R/b! ○ 2.927,47 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]	
1 x 45 mg/0,5 ml	R/b! ○ 2.927,47 €
1 x 90 mg/1 ml	R/b! ○ 2.927,47 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	
1 x 130 mg/26 ml	U.H. [2.827 €]

12.3.2.3. Interférons

Il s'agit du peginterféron alfa-2a et de l'interféron bêta. Les interférons alfa-2a et alfa-2b ne sont plus disponibles en Belgique.

Les interférons sont des cytokines avec des propriétés immunostimulantes, antivirales, antiprolifératives et antiangiogéniques. Les peginterférons sont des interférons conjugués au polyéthylène glycol dans le but d'augmenter leur durée de demi-vie.

Positionnement

– Les interférons bêta-1a et bêta-1b diminuent la fréquence et la gravité des poussées chez certains patients atteints de sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions; un effet sur la progression à long terme de l'affection n'a pas été démontré (voir 10.14.).

– Certains interférons sont aussi utilisés dans le cadre de l'hépatite B chronique (voir 11.4.4.), de l'hépatite C chronique (voir 11.4.5. et *Folia de septembre 2014*) et dans des affections malignes.

Indications (synthèse du RCP)

– Peginterféron: alfa-2a : hépatite B, hépatite C (voir RCP).

– Interféron bêta: certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse**, sauf probablement pour l'interféron alfa.

– Interféron alfa, interféron bêta et peginterféron alfa: aussi cardiopathies sévères.

– Interféron bêta: aussi dépression sévère.

– Interféron alfa-2a et alfa-2b: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Interféron bêta-1b: insuffisance hépatique sévère (RCP).

– Sur le site Web «*genesmiddelen-bijlevercirrose.nl*», les (peg)interférons alfa-2a et -2b sont considérés comme «à éviter» en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.

– La plupart des informations disponibles sur les effets indésirables concernent les interférons alfa; les effets indésirables des autres interférons semblent comparables.

– Syndrome grippal, fatigue.

– Troubles gastro-intestinaux.

– Troubles thyroïdiens.

– Troubles psychiatriques (dépression, agitation).

– Neuropathies.

– Troubles de la coagulation (rare).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2. Pour l'interféron alfa, données limitées mais rassurantes.

Précautions particulières

– Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: voir la rubrique «Précautions particulières» du point 12.1.

Interféron alfa

PEGASYS (Roche) (4p)

(peg)interféron alfa-2a (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]	
4 x 180 µg/0,5 ml	R/b! ○ 671,20 €

Interféron bêta

AVONEX (Biogen)

interféron bêta-1a (biosynthétique)	
sol. inj. i.m. [stylo préremplie]	
4 x 30 µg/0,5 ml	R/b! ○ 651,49 €

BETAFERON (Bayer)

interféron bêta-1b (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]	
15 x 250 µg + 1 ml solv. R/b! ○	605,49 €

BETAFERON (Abacus)

interféron bêta-1b (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]	
15 x 250 µg + 1 ml solv. R/b! ○	551,86 €
(distribution parallèle)	

PLEGRIDY (Biogen)

phase I (peg)interféron bêta-1a (biosynthétique)	63 µg/0,5 ml	
sol. inj. s.c. [ser. préremplie] (1)		
phase II (peg)interféron bêta-1a (biosynthétique)	94 µg/0,5 ml	
sol. inj. s.c. [ser. préremplie] (1)		
2 (1+1)	R/b!	683,58 €
phase I (peg)interféron bêta-1a (biosynthétique)	63 µg/0,5 ml	
sol. inj. s.c. [stylo prérempli] (1)		
phase II (peg)interféron bêta-1a (biosynthétique)	94 µg/0,5 ml	
sol. inj. s.c. [stylo prérempli] (1)		
2 (1+1)	R/b!	683,58 €
(peg)interféron bêta-1a (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
2 x 125 µg/0,5 ml	R/b!	683,58 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]		
2 x 125 µg/0,5 ml	R/b!	683,58 €

REBIF (Merck)

interféron bêta-1a (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [cart.]		
4 x 1,5 ml 22 µg/0,5 ml	R/b!	621,89 €
4 x 1,5 ml 44 µg/0,5 ml	R/b!	737,29 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
12 x 22 µg/0,5 ml	R/b!	621,89 €
12 x 44 µg/0,5 ml	R/b!	737,29 €

12.3.2.4. Immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques

Les interférons utilisés dans la SEP sont abordés au point 12.3.2.3.

12.3.2.4.1. Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal contre la glycoprotéine CD52 à la surface des lymphocytes.

Positionnement

– Le rapport bénéfice/risque de l'alemtuzumab dans la sclérose en plaques n'est pas clair et ce n'est pas un médicament de premier choix (voir 10.14. et Folia de février 2015). L'EMA recommande des «mesures restrictives» pour des raisons de sécurité.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Infection par le VIH.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
– Troubles hématologiques.
– Réactions liées à la perfusion.

– Pathologies auto-immunes (purpura thrombopénique immun, troubles thyroïdiens, néphropathie, hépatite, lymphohistiocytose hémophagocytaire).
– Réactions cardiovasculaires sévères (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

– **Allaitement: il n'existe pas de données chez l'homme, mais il peut y avoir un risque d'effets indésirables pour l'enfant lors de l'utilisation pendant la période d'allaitement.**

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être exclue (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
– Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: voir la rubrique «Précautions particulières» du point 12.1.

LEMTRADA (Sanofi Belgium) ▼ ▽

alemtuzumab (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 12 mg/1,2 ml	U.H.	[6.920 €]

12.3.2.4.2. Fumarate de diméthyle

Le fumarate de diméthyle possède des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires.

Positionnement

– Le rapport bénéfice/risque du fumarate de diméthyle (Tecfidera®) dans la sclérose en plaques n'est pas clair (voir 10.14. et Folia d'octobre 2015).
– Le fumarate de diméthyle (Skilarence®) peut être utilisé dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte. Sa place par rapport aux autres traitements n'est pas claire (voir 15.7.).

Indications (synthèse du RCP)

– Tecfidera®: certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).
– Skilarence®: formes modérées à sévères de psoriasis en plaques nécessitant un traitement systémique.

Contre-indications

– **Grossesse.**
– Allaitement, troubles gastro-intestinaux graves.
– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Bouffées vasomotrices.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Réactions cutanées.
- Lymphopénie.
- Troubles rénaux.
- Augmentation des enzymes hépatiques.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP): rare mais potentiellement fatale.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.

SKILARENCE (Almirall) ▽

fumarate de diméthyle compr. gastro-résist. 42 x 30 mg	R/b! O	112,52 €
90 x 120 mg	R/b! O	230,13 €

TECFIDERA (Biogen)

fumarate de diméthyle gél. gastro-résist. 14 x 120 mg	R/b! O	220,95 €
56 x 240 mg	R/b! O	854,97 €

TECFIDERA (Abacus)

fumarate de diméthyle gél. gastro-résist. 56 x 240 mg (distribution parallèle)	R/	853,61 €
---	----	----------

12.3.2.4.3. Fingolimod

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate.

Positionnement

- Le rapport bénéfice/risque du fingolimod dans la sclérose en plaques n'est pas clair (voir 10.14. et Folia de janvier 2018).

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Grossesse.
- Infection active.
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Pathologies malignes actives.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Bradycardie (parfois prononcée), bloc auriculo-ventriculaire, surtout dans les 6 heures suivant la première administration.
- Oedème maculaire.
- Troubles hépatiques.

- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP): rare mais potentiellement fatale.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.

- La grossesse est une contre-indication en raison du risque tératogène possible.

Interactions

- Fingolimod est un substrat de CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro. 6.3.).

GILENYA (Novartis Pharma) ▼ ▽

fingolimod (chlorhydrate) gél. 28 x 0,25 mg	U.H.	[862 €]
28 x 0,5 mg	U.H.	[1.725 €]

GILENYA (Abacus) ▼ ▽

fingolimod (chlorhydrate) gél. 28 x 0,5 mg (distribution parallèle)	U.H.	[1.725 €]
--	------	-----------

12.3.2.4.4. Glatiramère, acétate

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique qui présente des similitudes avec la myéline.

Positionnement

- Il n'existe pas de preuve quant à l'effet du glatiramère sur la durée ou la gravité des poussées, ni sur la progression de la sclérose en plaques (voir 10.14.).

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Réactions locales au site d'injection.
- Vasodilatation, douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2. Données limitées mais rassurantes.

COPAXONE (Teva)

glatiramère, acétate sol. inj. s.c. [ser. préremplie] 28 x 20 mg/1 ml	R/b! O	652,82 €
12 x 40 mg/1 ml	R/b! O	706,42 €

12.3.2.4.5. Natalizumab

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé.

Positionnement

- Concernant la sclérose en plaques, voir 10.14.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Infection active.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Traitement par un interféron β ou l'acétate de glatiramère.
- Pathologies malignes actives.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Réactions liées à la perfusion: vertiges, nausées, urticaire et rigidité (fréquent).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP): rare mais pouvant être fatale.
- Toxicité hépatique.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2. Données limitées mais rassurantes.

TYSABRI (Biogen) ▼ ▽

natalizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 300 mg/15 ml U.H. [1.221 €]

12.3.2.4.6. Ocrélizumab

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé contre les lymphocytes B exprimant le CD-20.

Positionnement

– Concernant la sclérose en plaques, voir 10.14. L'ocrélizumab est le premier médicament enregistré dans le traitement de la sclérose en plaques primaire progressive mais son efficacité n'est pas clairement démontrée.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques.

Contre-indications

- Infection active.
- Déficit immunitaire sévère.
- Affection maligne évolutive.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., p.ex. sensibilité accrue aux infections.
- Réactions liées à la perfusion.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive: rare mais pouvant être fatale.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

– L'utilisation de l'ocrélizumab est déconseillée pendant la période de la grossesse et de l'allaitement.

OCREVUS (Roche) ▼

ocrélizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 300 mg/10 ml U.H. [5.168 €]

12.3.2.4.7. Tériflunomide

Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, un immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires, qui est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.3.).

Positionnement

– Le rapport bénéfice/risque du tériflunomide dans la sclérose en plaques n'est pas clair [voir 10.14. et Folia de décembre 2014].

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Troubles gastro-intestinaux, entre autres diarrhée.
- Perte de cheveux.
- Hépatotoxicité.
- Troubles hématologiques.
- Problèmes respiratoires (entre autres pneumopathie interstitielle, rare).
- Hypertension.

Grossesse et allaitement

– Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénicité. Une contraception s'impose pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à deux ans après l'arrêt de celui-ci. Avant même le désir de grossesse, les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être inférieures à 0,02 mg/l, lors de 2 mesures consécutives avec un intervalle d'au moins 14 jours.

– Le tériflunomide est également contre-indiqué pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Accélération de l'excrétion de tériflunomide par la colestyramine, ce qui peut

être utile en cas de toxicité ou de désir de grossesse.

– Le tériflunomide est un inducteur du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être exclue (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

AUBAGIO (Sanofi Belgium) ▽

teriflunomide compr. pellic. 28 x 14 mg	R/b! ○	809,68 €
---	--------	----------

AUBAGIO (Abacus) ▽

teriflunomide compr. pellic. 28 x 14 mg (distribution parallèle)	R/b! ○	809,68 €
---	--------	----------

12.3.2.5. Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)

Le baricitinib, le tofacitinib et l'upadacitinib sont des inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK). D'autres inhibiteurs de protéines kinases sont utilisés en oncologie et sont repris en 13.2.2.

Positionnement

– En ce qui concerne l'arthrite rhumatoïde, voir 9.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de polyarthrite rhumatoïde (voir RCP).

– Tofacitinib: aussi la rectocolite hémorragique chez les patients insuffisamment contrôlés ou intolérants aux autres traitements.

Contre-indications

– Infection active, entre autres tuberculose; tuberculose latente.

– **Grossesse.**

– Tofacitinib et upadacitinib: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections et zona.

– Troubles lipidiques, élévation du taux de créatine kinase.

– Troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytose).

– Troubles gastro-intestinaux, troubles hépatiques.

– Thrombo-embolie veineuse y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

– Tofacitinib: aussi céphalées et hypertension.

– Upadacitinib: aussi toux.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

– Un risque d'effets néfastes chez l'enfant lors de l'utilisation pendant la période d'allaitement ne peut être exclu.

Interactions

– Le tofacitinib et l'upadacitinib sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être exclue (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA ou RX du thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

– En raison du risque accru de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

– L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement par les inhibiteurs de JAK.

Baricitinib

OLUMIANT (Eli Lilly) ▽ ▽ ♀♂

baricitinib compr. pellic.	R/b! ○	1.048,47 €
28 x 2 mg	R/b! ○	2.502,87 €
84 x 2 mg	R/b! ○	1.048,47 €
28 x 4 mg	R/b! ○	2.502,87 €
84 x 4 mg	R/b! ○	2.502,87 €

Tofacitinib

XELJANZ (Pfizer) ▽ ▽ ♀♂

tofacitinib (citrate) compr. pellic.	R/b! ○	1.005,87 €
56 x 5 mg	R/b! ○	1.357,31 €
112 x 5 mg	R/b! ○	2.680,95 €
180 x 5 mg	R/b! ○	2.599,88 €
182 x 5 mg	R/b! ○	1.357,31 €
56 x 10 mg	R/b! ○	2.705,02 €
112 x 10 mg	R/b! ○	2.705,02 €
compr. lib. pro. 28 x 11 mg	R/	975,57 €

XELJANZ (Abacus) ▽ ▽ ♀♂

tofacitinib (citrate) compr. pellic.	R/b! ○	1.048,47 €
56 x 5 mg (distribution parallèle)	R/b! ○	1.048,47 €

Upadacitinib

RINVOQ (AbbVie) ▼ ▽

upadacitinib compr. lib. prol. 28 x 15 mg 98 x 15 mg	R/b! O 1.005,87 € R/b! O 2.799,14 €
---	--

12.3.2.6. Immunomodulateurs divers**12.3.2.6.1. Abatacept**

L'abatacept inhibe l'activation des lymphocytes T et diminue ainsi entre autres la production de certaines cytokines.

Positionnement

– Concernant la polyarthrite rhumatoïde, voir 9.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de polyarthrite rhumatoïde, psoriasique et juvénile (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse.**
– Infection active.
– Utilisation concomitante d'un inhibiteur du TNF (risque accru d'infections graves).

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections pouvant être graves.
– Céphalées, nausées: fréquent.
– Réactions liées à la perfusion (p.ex. céphalées, vertiges, élévation de la pression artérielle).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.
– L'abatacept reste présent dans l'organisme jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Précautions particulières

– L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement par abatacept et jusqu'à 3 mois après l'arrêt d'un traitement.
– Avant d'initier un traitement à l'abatacept, la tuberculose doit être exclue (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax); en présence d'une tuberculose, des tuberculostatiques doivent être instaurés avant le début du traitement par l'abatacept.

ORENCIA (Bristol-Myers Squibb)

abatacept (biosynthétique) sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
4 x 50 mg/0,4 ml	R/b! O	430,88 €	
4 x 87,5 mg/0,7 ml	R/b! O	746,83 €	
4 x 125 mg/1 ml	R/b! O	1.062,77 €	
sol. inj. s.c. ClickJect [style préremplie]			
4 x 125 mg/1 ml	R/b! O	1.062,77 €	
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 250 mg	U.H.	[368 €]	

12.3.2.6.2. Aprémilast

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4.

Positionnement

– Concernant le psoriasis, voir 15.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de psoriasis et arthrite psoriasique (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse.**

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
– Diarrhée, nausées.
– Perte de poids.
– Idées suicidaires et comportements suicidaires.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

Interactions

– L'aprémilast est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

OTEZLA (Amgen) 000

phase I aprémilast 10 mg compr. pellic. (4)			
phase II aprémilast 20 mg compr. pellic. (4)			
phase III aprémilast 30 mg compr. pellic. (19) 27 (4+4+19)	R/b! O	358,93 €	
aprémilast compr. pellic. 56 x 30 mg	R/b! O	734,13 €	

12.3.2.6.3. Bélimumab

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain contre la protéine BLYS (un facteur de survie des lymphocytes B).

Positionnement

– Le bélimumab n'entre en ligne de compte que pour le traitement adjuvant du lupus érythémateux systémique actif grave après échec du traitement standard (AINS, autres immunosuppresseurs) [voir Folia de janvier 2018].

Indications (synthèse du RCP)

– Lupus érythémateux systémique actif (voir RCP).

Contre-indications

- Grossesse.
- Infection active.
- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Réactions allergiques parfois graves.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles hématologiques, p.ex. neutropénie.
- Insomnie.
- Réactions liées à la perfusion.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

BENLYSTA (GSK) ▼

bélimumab (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]	
4 x 200 mg/1 ml	U.H. [874 €]
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]	
1 x 120 mg	U.H. [138 €]
1 x 400 mg	U.H. [460 €]

12.3.2.6.4. Éculizumab

L'éculizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé (IgG).

Indications (synthèse du RCP)

- Hémoglobininurie paroxystique nocturne.
- Syndrome hémolytique et urémique atypique.
- Myasthénie grave réfractaire.
- Forme récurrente de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique.

Contre-indications

– Infection à *N. meningitidis*; patients non vaccinés contre *N. meningitidis*.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2. Données limitées mais rassurantes.

SOLIRIS (Alexion) ▽

éculizumab (biosynthétique)	
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	
1 x 300 mg/30 ml	U.H. [4.535 €]
(médicament orphelin)	

12.3.2.6.5. Inosine-pranobex**Positionnement**

– L'inosine pranobex stimulerait les réponses immunitaires en influençant les réactions immunitaires cellulaires.

Indications (synthèse du RCP)

– Leucoencéphalite sclérosante subaiguë.

Contre-indications

- Goutte ou antécédents.
- Grossesse.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2.
- Hyperuricémie.
- Nausées, vomissements.
- Réactions cutanées.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

– Un risque d'effets néfastes chez l'enfant pendant la période d'allaitement ne peut être exclu.

ISOPRINOSINE (Sanofi Belgium)

inosine, pranobex	
compr. (séc.)	
40 x 500 mg	R/b! O 17,45 €

12.3.2.6.6. Védolizumab

Le védolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

Positionnement

– Concernant la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, voir 3.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (voir RCP).

Contre-indications

- Grossesse.
- Infection active.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Réactions liées à la perfusion.
- Toxicité hépatique.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être exclue (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si

elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

ENTYVIO (Takeda) ▽

védolizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 300 mg U.H. [2.400 €]

ENTYVIO (Abacus) ▽

védolizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 300 mg U.H. [2.400 €]
(distribution parallèle)

12.4. Allergie

Sont discutés ici :

- les antihistaminiques H₁
- les désensibilisants.

La prise en charge des réactions anaphylactiques est discutée dans *Intro.7.3.*

12.4.1. ANTIHISTAMINIQUES H₁

Ce chapitre discute des antihistaminiques H₁ à usage systémique. Les antihistaminiques à usage dermatologique sont repris en 15.3. Les antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique ou nasal sont repris respectivement en 16.2.3. et 17.3.2.3. Les associations d'un antihistaminique H₁ et d'un sympathicomimétique ou d'un antitussif sont reprises en 4.2.3.

Positionnement

– Certains antihistaminiques passent la barrière hémato-encéphalique et provoquent de ce fait une sédation; d'autres ne passent presque pas et provoquent de ce fait moins de sédation; ils sont souvent définis comme antihistaminiques «peu sédatifs». Néanmoins, la sédation est un phénomène très individuel qui dépend aussi de la prise d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool.

– Rhino-conjonctivite allergique (rhume des foins)

- Voir Fiche de transparence «*Rhume des foins*».

- Traitement oral: les antihistaminiques H₁ par voie orale sont efficaces sur la plupart des plaintes, mais leur effet sur la congestion nasale est souvent limité. Il n'est pas clairement établi si les antihistaminiques sédatifs sont plus efficaces que les antihistaminiques peu sédatifs. Le montélukast (voir 4.1.7.) ne semble pas plus efficace que les antihistaminiques H₁ par voie orale, mais les données sur le montélukast dans le rhume des foins sont beaucoup moins nombreuses; il a éventuellement une place chez les patients atteints également d'asthme.

- Traitement nasal: les corticostéroïdes par voie nasale (voir 17.3.2.3.2.) sont les plus efficaces, tant sur les symptômes de rhinite que sur les symptômes de conjonctivite. Les antihistaminiques par voie nasale (voir 17.3.2.3.3.) sont aussi efficaces sur les symptômes nasaux que les antihistaminiques par voie orale; ils agissent plus rapidement

que les antihistaminiques oraux ou que les corticostéroïdes par voie nasale; ils n'ont pas beaucoup d'effet sur les symptômes oculaires. Les vasoconstricteurs par voie nasale (voir 17.3.2.2.) peuvent éventuellement être utilisés pendant une courte durée (5 à 7 jours) afin de diminuer la congestion nasale. Le bromure d'ipratropium par voie nasale, un anticholinergique, diminue la rhinorrhée.

- Traitement ophtalmique: l'administration oculaire d'antiallergiques (voir 16.2.3.) peut être envisagée lorsque les symptômes de conjonctivite restent gênants malgré les autres traitements; on utilise les antihistaminiques H₁ et le cromoglicat. Il est préférable d'éviter l'utilisation de corticostéroïdes à usage ophtalmique (voir 16.2.1.), et s'ils sont utilisés, ils doivent l'être sur une période aussi courte que possible. L'usage ophtalmique d'AINS (voir 16.2.2.) dans la conjonctivite allergique est peu étayé.

- Une désensibilisation aux pollens de graminées par voie sublinguale en prévention de la rhinite allergique et de la conjonctivite n'a qu'un effet limité (voir 12.4.2., Fiche de Transparence «*Rhume des foins*» et Folia de janvier 2017).

– Indications étayées des antihistaminiques H₁

- Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (voir ci-dessus), de l'urticaire, et de réactions allergiques ou pseudo-allergiques peu sévères de des médicaments, des aliments ou d'autres substances.

- Mal des transports avec nausées et vomissements [voir 17.2.3. et Folia de mai 2019]; les antihistaminiques H₁ sédatifs cinnarizine (voir 1.10.), cyclizine (seulement disponible sous forme de préparation magistrale en Belgique), diphenhydramine, diméthylhydrate, doxylamine, flunarizine (voir 10.9.2.1.) et méclozine (seulement disponible sous forme de préparation magistrale en Belgique).

– Indications non ou insuffisamment étayées des antihistaminiques H₁

- Prurit dû à d'autres affections qu'une urticaire.

- Rhinite non allergique, asthme bronchique et BPCO ne répondent pas aux antihistaminiques H₁ (ni au kétotifène).

- Toux: l'usage d'antihistaminiques H₁ comme antitussifs n'est pas justifié.

- Insomnie ou angoisse (diphenhydramine, hydroxyzine): à déconseiller en raison du rapport bénéfice/risque défavorable.

- Vertiges (rotatoires) dans certaines pathologies du labyrinthe: voir 17.2.2.

- Réactions allergiques généralisées telles qu'un choc anaphylactique: l'administration d'antihistaminiques H₁ n'a qu'un rôle limité et l'administration de corticostéroïdes et surtout d'adrénaline est beaucoup plus importante (voir Intro. 7.3.).

– Les associations d'un antihistaminique H₁ à un sympathicomimétique (voir 17.3.1.2.), un antitussif ou un spasmolytique sont à déconseiller.

– L'application d'antihistaminiques sur la peau (voir 15.3.) est déconseillée en raison du risque élevé d'hypersensibilité et de photosensibilisation.

Contre-indications

– Pour les antihistaminiques H₁ nettement anticholinergiques (voir la rubrique «Effets indésirables»): celles des anticholinergiques (voir Intro. 6.2.3.).

– Hydroxyzine: facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro. 6.2.2.).

– Mizolastine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Sédation: variable selon les produits, les individus et l'âge; à la posologie préconisée, la bilastine, la cétirizine (et la lévocétirizine), l'ébastine, la fexofénadine, la loratadine (et la desloratadine), la mizolastine et la rupatadine sont peu sédatives.

– Effets anticholinergiques (voir Intro. 6.2.3.): surtout marqués avec la diphenhydramine, le diméthylhydrinate, l'hydroxyzine, la méclozine et la prométhazine (la méclozine et la prométhazine ne sont plus disponibles en Belgique); dans une moindre mesure avec l'alimémazine (spécialité plus disponible en Belgique), la cétirizine, la doxylamine, la fexofénadine, la loratadine et l'oxoméamazine.

– Leucopénie et agranulocytose: rare.

– Hydroxyzine: **allongement de l'intervalle QT** avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro. 6.2.2.). Pour les autres antihistaminiques H₁, les données concernant l'allongement de l'intervalle QT sont rassurantes.

Grossesse et allaitement

– Au sujet des nausées et vomissements pendant la grossesse, voir 3.4. et Folia de mars 2020.

– En cas d'administration d'antihistaminiques H₁ en fin de grossesse, de la sédation et de l'excitation peuvent survenir chez le nouveau-né.

Interactions

– Hydroxyzine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro. 6.2.2.).

– Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– La diphenhydramine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro. 6.3.).

– L'ébastine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro. 6.3.).

– La cétirizine, la desloratadine et la fexofénadine sont des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro. 6.3.).

– La loratadine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro. 6.3.).

Précautions particulières

– Comme c'est le cas pour tous les médicaments à effet sédatif, la prudence s'impose en particulier chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez les personnes âgées. Les antihistaminiques H₁ du groupe des phénothiazines (alimémazine et prométhazine, ces 2 spécialités ne sont plus disponibles en Belgique) pourraient avoir un rôle dans le syndrome de la mort subite du nourrisson.

12.4.1.1. Antihistaminiques peu sédatifs

Bilastine

Posol. 20 mg p.j. en 1 prise

BELLOZAL (Menarini)


bilastine			
compr. (séc.)		R/cs O	11,78 €
30 x 20 mg		R/cs O	15,95 €
50 x 20 mg			

ILEXEL (Menarini)

bilastine compr. (séc.)			
30 x 20 mg	R/cs O		11,78 €
50 x 20 mg	R/cs O		15,95 €

Cétirizine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

CETIRIZINE AB (Aurobindo) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.)			
10 x 10 mg	R/		5,20 €
20 x 10 mg	R/cs ⊖		6,95 €
50 x 10 mg	R/cs ⊖		9,73 €
100 x 10 mg	R/cs ⊖		13,77 €

CETIRIZINE EG (EG) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.)			
7 x 10 mg			4,14 €
20 x 10 mg	cs O		7,61 €
50 x 10 mg	cs ⊖		10,76 €
100 x 10 mg	cs ⊖		17,29 €

CETIRIZINE SANDOZ (Sandoz) 


cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.)			
7 x 10 mg			4,14 €
20 x 10 mg	cs ⊖		7,38 €
50 x 10 mg	cs ⊖		10,76 €
100 x 10 mg	cs ⊖		15,60 €
sirop sol.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs ⊖		7,61 €

CETIRIZINE TEVA (Teva) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.)			
7 x 10 mg			4,27 €
20 x 10 mg	cs ⊖		7,38 €
50 x 10 mg	cs ⊖		10,72 €
100 x 10 mg	cs ⊖		15,56 €
sirop sol.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs ⊖		7,61 €

CETIRIZINE UCB (UCB) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.)			
20 x 10 mg	cs O		7,55 €
40 x 10 mg	cs O		9,92 €

ZYRTEC (UCB) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.)			
7 x 10 mg			5,21 €
20 x 10 mg			7,88 €
40 x 10 mg			13,13 €
gts sol.			
20 ml 10 mg/1 ml	R/cs ⊖		8,15 €
(1 ml = 20 gouttes = 10 mg)			
sirop sol.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs O		8,15 €

Desloratadine

Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

AERIUS (MSD)

desloratadine compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/cs ⊖		9,12 €
100 x 5 mg	R/cs ⊖		16,15 €
sirop sol.			
150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs ⊖		7,03 €

AERIUS (PI-Pharma)

desloratadine compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/cs ⊖		9,12 €
50 x 5 mg	R/cs ⊖		12,42 €
100 x 5 mg	R/cs ⊖		16,15 €
(distribution parallèle)			

DES LorATADINE AB (Aurobindo)

desloratadine compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/cs ⊖		9,01 €
100 x 5 mg	R/cs ⊖		15,69 €

DES LorATADINE EG (EG)

desloratadine compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/cs ⊖		9,12 €
50 x 5 mg	R/cs ⊖		11,80 €
100 x 5 mg	R/cs ⊖		16,15 €
sirop sol.			
150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs ⊖		6,97 €

DES LorATADINE KRKA (KRKA)

desloratadine compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/cs ⊖		9,08 €
100 x 5 mg	R/cs ⊖		15,75 €

DES LorATADINE TEVA (Teva)

desloratadine compr. pellic.			
10 x 5 mg	R/cs ⊖		6,39 €
30 x 5 mg	R/cs ⊖		9,06 €
50 x 5 mg	R/cs ⊖		11,69 €
100 x 5 mg	R/cs ⊖		15,75 €
compr. orodisp.			
30 x 2,5 mg	R/		12,05 €
100 x 2,5 mg	R/		27,50 €
30 x 5 mg	R/cs ⊖		9,12 €
100 x 5 mg	R/cs ⊖		15,75 €
sirop sol.			
150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs ⊖		6,94 €

DES LorATADIN SANDOZ (Sandoz)

desloratadine compr. pellic.			
10 x 5 mg	R/cs ⊖		6,52 €
30 x 5 mg	R/cs ⊖		9,12 €
50 x 5 mg	R/cs ⊖		11,79 €
100 x 5 mg	R/cs ⊖		15,74 €

Ébastine

Posol. 10 à 20 mg p.j. en 1 prise

EBASTINE SANDOZ (Sandoz)

ébastine compr. orodisp.			
40 x 10 mg	R/cs ⊖		10,22 €
100 x 10 mg	R/cs ⊖		15,78 €
10 x 20 mg	R/cs ⊖		6,60 €
30 x 20 mg	R/cs ⊖		10,12 €
50 x 20 mg	R/cs ⊖		13,77 €
100 x 20 mg	R/cs ⊖		19,27 €

EBASTINE TEVA (Teva)

ébastine compr. pellic. (séc.)			
50 x 10 mg	R/cs ⊖		12,42 €
100 x 10 mg	R/cs ⊖		17,74 €
30 x 20 mg	R/cs ⊖		10,63 €
100 x 20 mg	R/cs ⊖		20,78 €
compr. orodisp.			
50 x 10 mg	R/cs ⊖		11,62 €
100 x 10 mg	R/cs ⊖		15,80 €
30 x 20 mg	R/cs ⊖		10,13 €
50 x 20 mg	R/cs ⊖		13,78 €
100 x 20 mg	R/cs ⊖		19,27 €

ESTIVAN (Almirall)

ébastine compr. pellic. 40 x 10 mg	R/cs	⊖	10,87 €
20 x 20 mg	R/cs	⊖	11,00 €
lyophilisat Lyo 30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,63 €

Fexofénadine

Posol. 120 à 180 mg p.j. en 1 prise

ALLEGRATAB (Sanofi Belgium)

fexofénadine, chlorhydrate compr. pellic. 20 x 120 mg	cs	○	11,25 €
---	----	---	---------

TELFAS (Sanofi Belgium)

fexofénadine, chlorhydrate compr. 20 x 180 mg	R/		14,77 €
---	----	--	---------

Lévocétirizine

Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

LEVOCETIRIZINE EG (EG) 


lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 10 x 5 mg			4,98 €
20 x 5 mg	cs	○	7,44 €
40 x 5 mg	cs	⊖	9,37 €
100 x 5 mg	cs	○	15,77 €

LEVOCETIRIZINE SANDOZ (Sandoz) 

lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 10 x 5 mg			3,00 €
20 x 5 mg	cs	⊖	7,09 €
40 x 5 mg	cs	⊖	8,88 €
100 x 5 mg	cs	⊖	14,00 €

LEVOCETIRIZINE TEVA (Teva) 

lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 10 x 5 mg			4,83 €
20 x 5 mg	cs	⊖	7,29 €
40 x 5 mg	cs	⊖	9,37 €
60 x 5 mg	cs	⊖	11,74 €
100 x 5 mg	cs	⊖	15,24 €

XYZALL (UCB) 

lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 20 x 5 mg	R/cs	⊖	6,95 €
40 x 5 mg	R/cs	⊖	8,70 €
gts sol. 20 ml 5 mg/1 ml	R/		11,90 €
(1 ml = 20 gouttes = 5 mg)			
sirop sol. 200 ml 2,5 mg/5 ml	R/		11,90 €

Loratadine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

LORATADINE EG (EG)

loratadine compr. (séc.) 10 x 10 mg			6,13 €
30 x 10 mg	cs	○	9,69 €
100 x 10 mg	cs	⊖	17,73 €

LORATADINE SANDOZ (Sandoz)

loratadine compr. (séc.) 30 x 10 mg	cs	⊖	8,75 €
100 x 10 mg	cs	⊖	16,50 €

LORATADINE TEVA (Teva)

loratadine compr. (séc.) 50 x 10 mg	cs	⊖	8,65 €
---	----	---	--------

Mizolastine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

MIZOLLEN (Sanofi Belgium)

mizolastine compr. lib. modif. (séc.) 20 x 10 mg	R/cs	○	10,57 €
--	------	---	---------

Rupatadine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

RUPATADINE EG (EG)

rupatadine (fumarate) compr. 30 x 10 mg	R/cs	⊖	9,58 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	17,82 €

RUPATADINE TEVA (Teva)

rupatadine (fumarate) compr. 30 x 10 mg	R/cs	⊖	9,79 €
50 x 10 mg	R/cs	⊖	12,38 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	18,39 €

RUPATALL (Bioprojet Benelux)

rupatadine (fumarate) compr. 30 x 10 mg	R/cs	⊖	9,79 €
50 x 10 mg	R/cs	⊖	12,38 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	18,39 €
sirop sol. 120 ml 5 mg/5 ml	R/		9,67 €

**12.4.1.2. Antihistaminiques
sédatifs****Diphenhydramine**

Posol. – (médicament à déconseiller)

NUSTASIUM (Vemedi)

diphenhydramine, chlorhydrate compr. (séc.) 20 x 50 mg			13,50 €
--	--	--	---------

Diménhydrinate

Posol. 50 mg, max. 200 mg/24 h; mal des transports: 50 mg, 1 heure avant le départ; à renouveler après 4 heures si nécessaire

R CALM DIMENHYDRINATE (Vemedi) 

diménhydrinate compr. (séc. en 4) 24 x 50 mg			11,90 €
--	--	--	---------

Dimétindène

<i>Posol.</i> 3 à 6 mg p.j. en 3 prises

FENISTIL (GSK)

dimétindène, maléate gts sol. 20 ml 1 mg/1 ml	4,53 €
(1 ml = 20 gouttes = 1 mg)	

Hydroxyzine

<i>Posol.</i> - angoisse: médicament à déconseiller dans cette indication - prurit: 25 mg, jusqu'à max. 4 fois p.j. (max. 50 mg p.j. chez les personnes âgées)
--

ATARAX (UCB)

hydroxyzine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.) 50 x 25 mg	R/	7,52 €
--	----	--------

Kétotifène

<i>Posol.</i> asthme: médicament à déconseiller dans cette indication

KETOTIFEN TEVA (Teva)

kétotifène (hydrogénofumarate) sirop sol. 200 ml 1 mg/5 ml	R/	10,68 €
--	----	---------

ZADITEN (Sigma-tau)

kétotifène (hydrogénofumarate) gél. 50 x 1 mg	R/	11,70 €
compr. lib. prol. Retard 28 x 2 mg	R/	19,70 €
sirop sol. 200 ml 1 mg/5 ml	R/	13,70 €

12.4.1.3. Associations**Positionnement**

– La doxylamine + pyridoxine est une option dans la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse (voir 3.4.).

Contre-indications

– Doxylamine: celles des anticholinergiques (voir *Intr.* 6.2.3.), crise d'asthme, prise concomitante d'IMAO.

NAVALIT (Effik)

doxylamine, succinate 10 mg pyridoxine, chlorhydrate 10 mg gél. lib. modif. 24	R/	22,40 €
---	----	---------

12.4.2. DÉSENSIBILISANTS**Positionnement**

– Une désensibilisation est possible pour certains allergènes. Il faut faire une distinction entre la désensibilisation à des allergènes inhalés et la désensibi-

lisation aux hyménoptères (guêpes, abeilles, bourdons).

– Les préparations administrées par voie sous-cutanée pour la désensibilisation à des allergènes inhalés sont composées individuellement pour chaque patient. Leur succès n'est pas toujours prévisible.

– La désensibilisation par voie sublinguale aux pollens ou aux acariens en prévention de la rhino-conjonctivite allergique ou de l'asthme allergique, n'exerce qu'un effet limité (voir 12.4.1., *Fiche de Transparence «Rhume des foins» et Folia de janvier 2017*).

– La désensibilisation par des venins d'abeille, de guêpe ou de bourdon ne se justifie que lorsque l'anamnèse indique une réaction anaphylactique et après confirmation d'une hypersensibilité à l'espèce d'hyménoptères en question, p.ex. par détermination d'une IgE spécifique. La protection conférée par ce traitement est élevée (95-98%) et peut souvent sauver la vie.

Contre-indications

- Pathologies malignes.
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Asthme non contrôlé.
- Injection: maladie cardio-vasculaire grave.
- Formes sublinguales: également stomatites.

Effets indésirables

- En injection: réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Par voie sublinguale: réactions locales fréquentes (prurit, tuméfaction buccale); des réactions anaphylactiques ne peuvent être exclues.

Précautions particulières

– Injection: en raison des risques d'anaphylaxie, les patients doivent rester sous surveillance après les injections, et du matériel de réanimation doit être à disposition.

Désensibilisation aux acariens**ACARIZAX (ALK)**

extrait allergénique d'acariens lyophilisat subling. 30 x 12 SQ-HDM	R/	90,65 €
90 x 12 SQ-HDM	R/	251,56 €

Désensibilisation aux pollens**GRAZAX (ALK)**

extrait allergénique de pollen de 1 graminée lyophilisat subling. 30 x 75.000 SQ-T	R/	92,88 €
100 x 75.000 SQ-T	R/	285,80 €

ITULAZAX (ALK) ▼

extrait allergénique de pollen de bouleau blanc lyophilisé subling.		
30 x 12 SQ-Bet	R/	121,96 €
90 x 12 SQ-Bet	R/	345,50 €

ORALAIR (Stallergenes)

phase I		
extrait allergénique de pollen de 5 graminées		
100 IR		
compr. subling. (3)		
phase II		
extrait allergénique de pollen de 5 graminées		
300 IR		
compr. subling. (28)		
31 (3+28)	R/	92,80 €
extrait allergénique de pollen de 5 graminées		
compr. subling.		
30 x 300 IR	R/	92,80 €
90 x 300 IR	R/	258,01 €

Désensibilisation aux venins d'insectes**ALUTARD SQ BEE (ALK)**

phase I		
allergène de venin d'abeille 100 SQ-U/1 ml		
susp. inj. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
phase II		
allergène de venin d'abeille 1.000 SQ-U/1 ml		
susp. inj. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
phase III		
allergène de venin d'abeille 10.000 SQ-U/1 ml		
susp. inj. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
phase IV		
allergène de venin d'abeille 100.000 SQ-U/1 ml		
susp. inj. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
1 x 4 (5 ml+5 ml+5 ml+5 ml)	R/b O	459,30 €
allergène de venin d'abeille		
susp. inj. s.c. [flac.]		
1 x 5 ml 100.000 SQ-U/1 ml	R/b O	459,30 €

ALUTARD SQ WASP (ALK)

phase I		
allergène de venin de guêpe 100 SQ-U/1 ml		
susp. inj. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
phase II		
allergène de venin de guêpe 1.000 SQ-U/1 ml		
susp. inj. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
phase III		
allergène de venin de guêpe 10.000 SQ-U/1 ml		
susp. inj. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
phase IV		
allergène de venin de guêpe 100.000 SQ-U/1 ml		
susp. inj. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
1 x 4 (5 ml+5 ml+5 ml+5 ml)	R/b O	543,41 €
allergène de venin de guêpe		
susp. inj. s.c. [flac.]		
1 x 5 ml 100.000 SQ-U/1 ml	R/b O	543,41 €

PHARMALGEN BEE (ALK)

venin d'abeille		
sol. inj./prick-test (pdr + solv.)		
s.c./i.derm./i.épiderm. [flac.]		
4 x 0,12 mg + solv.	R/b O	229,20 €

PHARMALGEN WASP (ALK)

venin de guêpe		
sol. inj./prick-test (pdr + solv.)		
s.c./i.derm./i.épiderm. [flac.]		
4 x 0,12 mg + solv.	R/b O	272,41 €

12.4.3. ANTICORPS MONOCLONAUX DIRIGÉS CONTRE LES IG-E

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé biosynthétique anti-IgE: il entraîne une diminution de la concentration en IgE libres.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes sévères d'asthme allergique, d'urticaire ou de polyposse naso-sinusienne.

Effets indésirables

– Réactions au site d'injection, céphalées, fièvre, pharyngite, douleurs articulaires, douleurs abdominales, réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie), hyperéosinophilie généralement transitoire.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

– À partir du 2ème trimestre, le passage placentaire augmente. En raison de la longue demi-vie de l'omalizumab, il faut tenir compte du fait qu'il peut rester présent dans le sang du nouveau-né pendant un certain temps.

XOLAIR (Novartis Pharma)

omalizumab (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
1 x 75 mg/0,5 ml	R/b! O	151,11 €
1 x 150 mg/1 ml	R/b! O	316,06 €

12.4.4. AGENTS DE DIAGNOSTIC**SOLUPRICK CONTROLE NEGATIF (ALK)**

sol. pour prick-test i.épiderm. [flac.]		
1 x 2 ml	U.H.	[22 €]

SOLUPRICK CONTROLE POSITIF (ALK)

histamine, dichlorhydrate		
sol. pour prick-test i.épiderm. [flac.]		
1 x 20 mg/2 ml	U.H.	[22 €]

SOLUPRICK SQ PHLEUM PRATENSE (ALK)

extrait allergénique de pollen de 1 graminée		
sol. pour prick-test i.épiderm. [flac.]		
1 x 10 HEP/2 ml	U.H.	[22 €]

13. Médicaments antitumoraux

- 13.1. Chimiothérapie
- 13.2. Thérapie ciblée
- 13.3. Immunothérapie
- 13.4. Antitumoraux divers
- 13.5. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie
- 13.6. Médicaments contre les effets indésirables des antitumoraux

Sont abordés dans ce chapitre: la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'immunothérapie, divers médicaments antitumoraux, les médicaments antihormonaux et les produits utilisés contre les effets indésirables des médicaments antitumoraux. La chimiothérapie et la thérapie ciblée attaquent directement les cellules cancéreuses. L'effet cytotoxique de la chimiothérapie ne différencie pas les cellules cancéreuses des cellules normales à division rapide, contrairement à la thérapie ciblée qui vise spécifiquement les cellules cancéreuses ou les cellules du tissu autour de la tumeur. La thérapie ciblée est subdivisée en anticorps monoclonaux, inhibiteurs de protéines kinases, inhibiteurs de PARP et inhibiteurs du protéasome. L'immunothérapie stimule le système immunitaire à réagir contre le cancer.

Les interférons sont repris au point 12.3.2.3.

Indications (synthèse du RCP)

– L'usage des médicaments antitumoraux relève de la compétence d'un spécialiste. Le champ d'indications pour beaucoup d'antitumoraux s'élargit régulièrement sur base de nouvelles études. Les indications précises de ces médicaments ne sont donc pas reprises ici, et nous renvoyons aux RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement (voir rubrique «Grossesse et allaitement»).**
- Dépression médullaire telle que l'hypoplasie médullaire, la leucopénie, l'anémie sévère.
- Infections sévères telles que la tuberculose, le VIH ou d'autres syndromes d'immunodéficience.
- Vaccination avec des vaccins vivants (voir également l'avis du Conseil Supérieur de la Santé, CSS9158, via <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9158-patients-id-et-vaccination>).

Effets indésirables

Certains effets indésirables sont liés à l'atteinte des cellules à renouvellement rapide, p.ex. au niveau de la moelle osseuse ou de la muqueuse digestive. D'autres effets indésirables sont propres à certains médicaments ou à certaines classes de médicaments, p.ex. cardiotoxicité des anthracyclines, toxicité pulmonaire de la bléomycine, toxicité rénale du cisplatine.

- Les effets indésirables suivants sont observés avec de nombreux antitumoraux.
- Nausées, vomissements, diarrhée.
 - Irritation au site d'injection, nécrose tissulaire en cas d'extravasation.
 - Réactions d'hypersensibilité.
 - Dépression médullaire avec neutropénie (risque d'infections graves), anémie, thrombopénie (risque de saignements).
 - Fatigue, parfois longtemps après l'arrêt du traitement.
 - Atteinte cutanée et des muqueuses, alopecie, mucite.
 - Hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale) par destruction massive des cellules néoplasiques.
 - Organotoxicité spécifique (au niveau du cœur, du cerveau, des poumons, des reins, de la vessie, des ovaires, des testicules, ...).
 - Affections malignes secondaires. Certains antitumoraux sont eux-mêmes cancérogènes, mais les effets possibles de l'affection primaire et de la combinaison de plusieurs antitumoraux entre eux et/ou avec la radiothérapie rendent l'évaluation difficile. Les tumeurs malignes secondaires sont principalement observées avec des agents alkylants, avec l'étoposide (un inhibiteur de la topo-isomérase 2) et avec les anthracyclines. Il s'agit principalement de tumeurs malignes hématologiques.
 - Suite à une chimiothérapie pendant l'enfance ou l'adolescence, de nombreux effets indésirables peuvent encore se produire à l'âge adulte [voir *Folia de février 2017*].

– Le profil des effets indésirables des «thérapies ciblées» est différent de celui des antitumoraux classiques.

– Les principaux effets indésirables les plus fréquents ou les plus prononcés de certains médicaments ou de certaines classes de médicaments sont mentionnés au niveau de ces médicaments ou classes de médicaments. Il est impossible de mentionner en détails tous les effets indésirables: le RCP et des ouvrages spécialisés doivent être consultés.

Grossesse et allaitement

– **Grossesse.**

• **Pour la plupart des antitumoraux, il existe des preuves ou des suspicions d'un effet nocif sur l'enfant à naître (effets tératogènes et mutagènes, embryotoxicité) ou d'une diminution de la fertilité. C'est particulièrement le cas pour certains agents alkylants, antimétabolites et anthracyclines, pour la trétinoïne et pour le thalidomide et ses analogues, le lénalidomide et le pomalidomide.** Pour les produits introduits plus récemment (p.ex. les inhibiteurs de protéines kinases, les anticorps monoclonaux), il y a moins ou pas d'expérience chez l'homme. En principe, tous les antitumoraux sont donc contre-indiqués pendant la grossesse et on tentera en tout cas d'éviter l'administration pendant le premier trimestre.

• **Si des antitumoraux sont utilisés chez la femme ou chez l'homme, une contraception stricte est recommandée avant le début du traitement, pendant le traitement et en général quelques semaines à quelques mois après.** Certains RCP précisent le temps de contraception recommandé avant et après le traitement. Il convient de garder à l'esprit que certains antitumoraux peuvent avoir une influence sur la fiabilité contraceptive de la contraception hormonale, et dans ce cas, une double contraception (hormonale et mécanique) est recommandée.

– **Allaitement: compte tenu des nombreuses incertitudes quant à un effet nocif possible de ces médicaments chez le nourrisson, il semble justifié d'affirmer que l'allaitement maternel chez la femme prenant des antitumoraux est contre-indiqué.**

Interactions

– Les interactions des antitumoraux, entre eux et avec d'autres médicaments, ont souvent des répercussions cliniques en raison de la marge thérapeutique-toxique étroite de ces médicaments, avec risque de perte d'efficacité ou d'augmentation des effets indésirables. Chez un patient sous traitement antitumoral, la prudence s'impose donc lors de l'utilisation de n'importe quel médicament; cela vaut aussi pour certains compléments alimentaires. L'association à des médicaments toxiques vis-à-vis du même organe (p.ex. la moelle osseuse, les reins) augmente le risque de toxicité.

– Potentialisation ou diminution possible de l'effet des antagonistes de la vitamine K (voir *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*).

– Les aliments peuvent interférer avec l'absorption intestinale de certains antitumoraux administrés par voie orale.

– **De nombreuses interactions pharmacocinétiques via les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des isoenzymes CYP et P-gp sont possibles** avec les médicaments antitumoraux. Voir à ce sujet *Tableau 1c. dans Intro.6.3., Tableau 1d. dans Intro.6.3.*, le RCP et les bases de données spécialisées en libre accès comme <https://www.cancer-druginteractions.org/>.

Précautions particulières

– Des contrôles réguliers de l'hémogramme ainsi que de la fonction hépatique et rénale sont nécessaires.

– Certains antitumoraux nécessitent une surveillance de la fonction cardiaque (p.ex., les anthracyclines, le trastuzumab) et de la fonction pulmonaire (p.ex. la bléomycine) avant ou pendant le traitement.

– Pour bon nombre de chimiothérapies, une hydratation suffisante est indispensable pour limiter la néphrotoxicité.

– Une diminution de l'absorption des médicaments est possible en cas de lésions importantes au niveau du tractus gastro-intestinal.

– Lors de la manipulation des antitumoraux par le personnel médical (p.ex. préparation des perfusions), il convient de respecter certaines mesures de précaution, certainement chez les femmes en âge de procréer.

Pour les sous-chapitres et les spécialités, voir le Répertoire sur notre site Web www.cbip.be.

14. Minéraux et vitamines

- 14.1. Minéraux
- 14.2. Vitamines

Seules les préparations enregistrées comme médicaments sont mentionnées ici. La plupart des préparations à base de minéraux et de vitamines sont enregistrées sous forme de compléments alimentaires.

14.1. Minéraux

Le calcium est abordé au chapitre 9.5.1. avec les médicaments de l'ostéoporose.

14.1.1. FER

Les préparations de fer, ainsi que les associations de fer et d'acide folique sont reprises ici. L'association de fer et d'acide folique est retirée du marché depuis août 2020.

Positionnement

- Dans l'anémie ferriprive, il suffit généralement d'administrer le fer par voie orale. Il est préférable d'administrer un composé de sel de fer bivalent (gluconate, sulfate) car les sels de fer sont assimilés sous la forme ferreuse. Le polysaccharide de fer trivalent semble équivalent aux sels de fer bivalents. On utilisera de préférence une préparation de fer monocomposée à laquelle aucun autre ingrédient actif n'a été ajouté.
- De l'acide ascorbique est parfois associé au fer dans le but d'en améliorer l'absorption: l'intérêt clinique d'une telle association n'est pas clair.
- Lors du traitement d'une carence en fer, il faut tenir compte du fait que les réserves en fer de l'organisme doivent être reconstituées, en poursuivant la prise de fer pendant 2 à 3 mois après la normalisation du taux d'hémoglobine.
- Dans certains cas, p.ex. après une gastrectomie, la prise de fer devra même être continue. Certaines chirurgies bariatriques peuvent également entraîner une malabsorption et une carence en fer chronique.
- Une grossesse normale n'est pas une indication pour une supplémentation en fer ni pour l'utilisation de l'association fer+acide folique (retirée du marché). Concernant la prise d'acide folique, voir 14.2.2.6..
- Un faible taux de ferritine est un meilleur marqueur de carence en fer qu'un faible taux de fer sérique.
- L'administration parentérale de fer ne se justifie que très rarement, p.ex. lors

de troubles graves de l'absorption ou après échec d'un traitement par voie orale.

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie ferriprive.

Contre-indications

- Fer dextran: insuffisance hépatique sévère, hépatite (RCP).

Effets indésirables

- Administration orale: troubles digestifs, diarrhée ou constipation, noircissement des selles.
- Préparations orales liquides et comprimés effervescents: aussi coloration réversible des dents (il est préférable de les boire avec une paille).
- Administration intraveineuse, surtout avec le complexe fer-dextran: hypotension (surtout en cas d'administration intraveineuse rapide) pouvant aller jusqu'au choc; réactions d'hypersensibilité généralisées allant jusqu'à l'anaphylaxie sévère, avec un risque accru chez les patients souffrant d'affections allergiques telles l'asthme ou l'eczéma, et chez les patients atteints d'affections immunitaires ou inflammatoires.
- Administration intramusculaire: douleur et coloration brunâtre, parfois irréversible, de la peau au niveau du site d'injection.
- Un surdosage peut entraîner une intoxication grave, surtout chez les enfants.

Interactions

- Diminution de l'absorption entre autres des bisphosphonates, de la lévodopa, de la lévothyroxine, des quinolones et des tétracyclines en cas d'utilisation concomitante de fer.
- Diminution de l'absorption du fer en cas d'utilisation concomitante entre

autres d'antiacides, de sels de calcium, de tétracyclines, de quinolones, de produits laitiers, de café ou de thé.

– Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre la prise de fer et celle d'autres médicaments.

Précautions particulières

– Il est déconseillé d'administrer du fer sans connaître la cause de la carence en fer.

– L'administration du fer pendant ou après le repas diminue les troubles gastro-intestinaux mais en diminue aussi l'absorption.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

– Administration intraveineuse: l'administration d'une dose-test ne permet pas de prédire une réaction anaphylactique. Pendant l'administration intraveineuse et après celle-ci, il convient de surveiller le patient et d'avoir du matériel de réanimation sous la main.

Posologie

– Adulte: l'organisme peut assimiler environ 100 mg de fer élémentaire par voie orale par jour.

– Enfants: 2 à 3 mg de fer élémentaire/kg/jour.

– Dans les spécialités à usage oral reprises ci-dessous, la quantité de fer élémentaire est mentionnée entre parenthèses.

14.1.1.1. Spécialités à usage oral

Fer gluconate

LOSFERON (Grünenthal)

fer(II), gluconate compr. efferv. (séc.)		
30 x 695 mg	R/	9,69 €
60 x 695 mg	R/	18,30 €
(éq. fer(II) 80 mg)		

Polysaccharate ferrique

FERRICURE (Trenker)

fer(III), polysaccharide gél. [150 mg fer(III)]		
28 x 326 mg	R/	10,40 €
56 x 326 mg	R/	17,06 €
sol. [100 mg/5 ml fer(III)]		
60 ml 225 mg/5 ml	R/	9,11 €
200 ml 225 mg/5 ml	R/	21,30 €

Fer sulfate

FEROGRAD (Pharma Logistics)

fer(II), sulfate 525 mg (éq. fer(II) 105 mg) ascorbate, sodium 500 mg compr. lib. prol.		
30	R/	10,22 €
60	R/	19,38 €

FERO-GRADUMET (Pharma Logistics)

fer(II), sulfate compr. lib. prol.		
30 x 525 mg	R/	5,44 €
60 x 525 mg	R/	10,54 €
(éq. fer(II) 105 mg)		

TARDYFERON (Pierre Fabre Medicament)

fer(II) (sulfate) compr. lib. prol.		
30 x 80 mg	R/	9,89 €
100 x 80 mg	R/	27,50 €
(éq. fer(II) 80 mg)		

Association fer + acide folique

La spécialité Gestiferrol® n'est plus commercialisée depuis août 2020.

14.1.1.2. Spécialités à usage parentéral

FERCAYL (Sterop) ▼ ▽

fer(III) (dextran) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]		
5 x 100 mg/2 ml (50 mg/1 ml)	R/	15,91 €

INJECTAFER (Vifor) ▼ ▽

fer(III) (carboxymaltose) sol. inj./perf. i.v. [flac., 50 mg/1 ml]		
5 x 100 mg/2 ml	U.H.	[117 €]
5 x 500 mg/10 ml	U.H.	[583 €]

VENOFER (Vifor) ▼ ▽

fer(III) (saccharose) sol. inj./perf. i.v. [amp., 20 mg/1 ml]		
5 x 100 mg/5 ml	U.H.	[52 €]

14.1.2. FLUORURE

Positionnement

– Le fluorure appliqué localement (brosage quotidien des dents avec un dentifrice fluoré) est fortement recommandé en prévention des caries [voir Folia d'avril 2013].

– Il n'y a pas d'indication pour l'usage systémique de fluorure. Même le fluorure à faibles doses par voie générale chez l'enfant, en prévention des caries, n'est plus recommandé: l'utilisation quotidienne d'un dentifrice fluoré est suffisante. La prévention et le traitement de l'ostéoporose ne sont pas des indications.

– Les bains de bouche avec une solution fluorée sont inutiles en cas d'utilisation d'un dentifrice fluoré, et sont à déconseiller chez les enfants de moins de 6 ans.

– Les gels et les vernis fluorés sont destinés à l'application par le dentiste.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des caries (application locale).

Effets indésirables

- Utilisation chronique de doses élevées de fluorure: effets indésirables graves (p.ex. des anomalies osseuses et dentaires).
- Surdosage: troubles gastro-intestinaux, hypocalcémie et hypoglycémie, et éventuellement dépression respiratoire et cardiaque.

Grossesse et allaitement

- L'usage systémique de fluorure, en prévention de caries, est déconseillé pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Posologie

- Application locale en prévention des caries
 - Jusqu'à l'âge de 2 ans, un dentifrice pour enfants contenant au maximum 1.000 ppm (*parts par million*) de fluorure doit être utilisé. A partir de 2 ans et jusqu'à l'âge de 6 ans, on utilise un dentifrice pour enfants contenant 1.000 à 1.450 ppm de fluorure. A partir de l'âge de 6 ans, un dentifrice ordinaire (1.450 ppm de fluorure) peut être utilisé.
 - Il est recommandé à tout âge de se brosser les dents matin et soir (de préférence avant le coucher).
 - Chez les enfants de moins de 6 ans, la quantité de dentifrice recommandée correspond à la taille d'un petit pois. Dans toutes les autres tranches d'âge: 1 à 2 cm.

Fluorure à usage local

ELMEX MEDICAL GEL (Gaba)	
dectafleur 2,87 mg/1 g	
fluorure, sodium 22 mg/1 g	
olaflur 30 mg/1 g	
gel dent. [1,25 % fluorure]	
38 g	7,19 €
(12.500 ppm de fluorure)	

Fluorure à usage systémique

Z-FLUOR (Mylan EPD)	
fluorure, sodium	
compr. à sucer [0,25 mg fluorure]	
200 x 0,55 mg	10,64 €
<i>Posol.</i> – (médicament à déconseiller)	

14.1.3. MAGNÉSIUM**Positionnement**

- L'administration de magnésium ne se justifie qu'en présence d'une carence en magnésium: celle-ci est le plus souvent d'origine médicamenteuse (p.ex. fuite tubulaire due au tacrolimus, à la ciclosporine et à certaines chimiothérapies, diurétiques (de l'anse), IPP).

- Les crampes musculaires sans carence en magnésium ne sont pas une indication [*voir Folia d'avril 2018*].
- Le magnésium est administré par voie intraveineuse dans le traitement des convulsions et des arythmies cardiaques consécutives à une carence sévère en magnésium, ainsi que dans le traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales).
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale: risque d'hypermagnésémie avec bouffées de chaleur, hypotension, perte des réflexes musculaires, faiblesse musculaire, somnolence.

Précautions particulières


- En cas d'insuffisance rénale, il y a accumulation de magnésium.
- L'administration de magnésium par voie orale est de préférence répartie en plusieurs prises.

MAGNECLO STEROP (Sterop) 

magnésium, chlorure	
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp., 30 mEq/10 ml]	
10 x 3 g/10 ml	R/ 50,83 €
(éq. magnésium 35,87 mg/1 ml)	
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp., 10 mEq/10 ml]	
10 x 1 g/10 ml	R/ 30,37 €
(éq. magnésium 11,96 mg/1 ml)	
(i.m.: exceptionnellement, voir RCP)	

MAGNESIUM SULFATE STEROP (Sterop) 

magnésium, sulfate	
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]	
10 x 1 g/10 ml	R/ 15,94 €
(éq. magnésium 9,87 mg/1 ml)	
sol. perf. à diluer i.m./i.v. [amp.]	
10 x 1 g/2 ml	R/ 19,36 €
(éq. magnésium 49,35 mg/1 ml)	
10 x 2 g/10 ml	R/ 28,45 €
(éq. magnésium 19,75 mg/1 ml)	
10 x 2,5 g/5 ml	R/ 28,87 €
(éq. magnésium 49,35 mg/1 ml)	
10 x 3 g/10 ml	R/ 35,29 €
(éq. magnésium 29,58 mg/1 ml)	
(i.m.: exceptionnellement, voir RCP)	

ULTRA-MG (Melisana) 

magnésium, gluconate	
sol. (pdr, sachet)	
40 x 3 g	14,23 €
(éq. magnésium 162 mg)	

14.1.4. POTASSIUM**Positionnement**

- Surtout prévention et traitement de la déplétion potassique due à une augmentation des pertes (diurétiques augmentant la perte de potassium, cirrhose hépatique) ou à une diminution des apports (dénutrition, alcoolisme chronique).

– Hypokaliémie avec alcalose: préparations à base de chlorure de potassium.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère (RCP).
– Administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique.

Effets indésirables

– Hyperkaliémie avec risque d'arythmies pouvant être fatales (voir *Intro.6.2.7.*).
– Troubles gastro-intestinaux (fréquents).

Interactions

– Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'héparines, d'IECA ou de sartans.

Précautions particulières

– En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'hyperkaliémie ; la prudence est de mise chez les personnes âgées en raison de la fonction rénale diminuée.

Posologie

– *Per os*: 10 à 30 mEq par jour (jusqu'à max. 80 mEq par jour), en fonction de la situation clinique (prophylaxie ou traitement, déplétion modérée ou sévère).

Chlorure de potassium

KALI-STEROP (Sterop)

potassium, chlorure	
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]	
10 x 746 mg/10 ml (10 mEq/10 ml)	R/ 9,44 €
10 x 1 g/10 ml (13,4 mEq/10 ml)	R/ 15,72 €
10 x 1,5 g/10 ml (20 mEq/10 ml)	R/ 15,72 €
10 x 3 g/10 ml (40 mEq/10 ml)	R/ 19,50 €

KCL B. BRAUN (B. Braun)

potassium, chlorure	
sol. perf. à diluer i.v. [amp., Mini-Plasco, 14,9 %]	
20 x 1,49 g/10 ml (20 mEq/10 ml)	U.H. [18 €]
sol. perf. à diluer i.v. [amp., Mini-Plasco, 7,45 %]	
20 x 1,49 g/20 ml (20 mEq/20 ml)	U.H. [16 €]
sol. perf. à diluer i.v. [amp., Mini-Plasco, 14,9 %]	
20 x 2,98 g/20 ml (40 mEq/20 ml)	U.H. [20 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac., 7,45 %]	
20 x 3,725 g/50 ml (50 mEq/50 ml)	R/ 1,93 €

Gluconate de potassium

ULTRA-K (Melisana)

potassium, gluconate	
liquide or.	
200 ml 4,68 g/15 ml (20 mEq/15 ml)	5,59 €

14.1.5. SÉLÉNIUM

Positionnement

– L'administration de sélénium ne se justifie que dans le cadre de l'alimentation parentérale ou en cas de carence sévère avérée. Depuis septembre 2020, il n'y a plus de spécialité à base de sélénium.

Effets indésirables

– Surdosage aigu: troubles gastro-intestinaux, spasmes musculaires.
– Surdosage chronique: atteinte de la peau et des phanères, neuropathie périphérique.

Précautions particulières

– Les taux sériques de sélénium doivent être régulièrement contrôlés.

La spécialité Selenium Aguetant® n'est plus commercialisée depuis septembre 2020.

14.1.6. ZINC

Positionnement

– L'administration de zinc ne se justifie que dans le cadre de l'alimentation parentérale ou en cas de carence sévère avérée. Depuis septembre 2020, il n'y a plus de spécialité à base de zinc.
– Des études sur l'effet protecteur des pastilles de zinc contre les infections des voies respiratoires supérieures aboutissent à des résultats contradictoires.

Effets indésirables

– En cas de surdosage: élévation des amylases, troubles gastro-intestinaux, arythmies cardiaques, anémie et thrombopénie.

La spécialité Zinc Aguetant® n'est plus commercialisée depuis septembre 2020.

14.2. Vitamines

Les vitamines liposolubles sont d'abord discutées, puis les vitamines hydrosolubles et enfin les multivitamines et les spécialités qui contiennent notamment des vitamines. Les associations de vitamine C et d'analgésiques sont abordées au point 8.2.5.

Positionnement

- Les vitamines sont subdivisées en fonction de leur solubilité: liposoluble ou hydrosoluble. Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont résorbées, transportées et excrétées par les mêmes voies que les lipides alimentaires; elles sont stockées dans différents organes et peuvent être toxiques si elles sont accumulées. Les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B, vitamine C) ne s'accumulent pas et sont facilement excrétées par les reins.
- Pour certaines vitamines, en particulier les vitamines A et D, un surdosage peut entraîner une intoxication.
- Une carence vitaminique importante est rare dans notre pays en dehors de situations pathologiques telles qu'une malabsorption. Cependant, des hypovitaminoses frustes peuvent survenir dans certains groupes de la population (voir au niveau des différentes vitamines).
- Les multivitamines sont largement utilisées (notamment en tant que «antioxydants»), mais il a été prouvé qu'elles n'ont aucun effet protecteur.
- En cas de nutrition parentérale totale, des vitamines et oligo-éléments doivent être ajoutés dans la poche immédiatement avant la perfusion vu que ces éléments ne peuvent pas être ajoutés lors du processus de production en raison de problèmes de stabilité.
- En cas de malabsorption ainsi qu'après certaines chirurgies bariatriques, une carence en vitamine A, D, E, K, B₁₂, en acide folique et en certains minéraux peut survenir; en cas de cholestase, une carence en vitamines liposolubles A, D, E et K peut survenir.
- Tant que la dose journalière recommandée correspond approximativement aux besoins journaliers, les vitamines sont considérées officiellement comme des denrées alimentaires («nutriments»). Les apports journaliers recommandés (AJR) pour un adulte en bonne santé sont repris ci-dessous pour les différentes vitamines.

Tableau Apports Journaliers Recommandés (source: Conseil Supérieur de la Santé 2016)

VITAMINE	Apports Journaliers Recommandés (AJR)
Vitamine A (rétinol)	650-750 µg (1 µg correspond à 3,33 UI)
Vitamine B ₁ (thiamine)	1,1-1,5 mg
Vitamine B ₂ (riboflavine)	1,2-1,5 mg
Vitamine B ₃ ou PP (nicotinamide)	14-16 mg
Vitamine B ₅ (dexpanthénol)	5 mg
Vitamine B ₆ (pyridoxine)	2-3 mg
Vitamine B ₁₂ (cyanocobalamine)	4 µg
Acide folique	200-300 µg
Vitamine C (acide ascorbique)	110 mg
Vitamine D (calciférol)	10-15 µg (1 µg correspond à 40 UI)
Vitamine E (α-tocophérol)	11-13 mg
Vitamine H ou B ₈ (biotine)	40 µg
Vitamine K ₁	50-70 µg

Des informations plus détaillées, en particulier des recommandations pas tranche d'âge, peuvent être obtenues dans les «Recommandations nutritionnelles pour la Belgique» du Conseil Supérieur de la Santé (révision 2016), via www.health.belgium.be/fr/avis-9285-recommandations-nutritionnelles-pour-la-belgique-2016

14.2.1. VITAMINES LIPOSOLUBLES

14.2.1.1. Rétinol (vitamine A)

Le terme «vitamine A» recouvre l'ensemble des composés naturels présentant une activité biologique comparable à celle du rétinol. Il n'existe actuellement pas de préparation monocomposée à base de vitamine A sous forme de spécialité en Belgique.

Positionnement

– Voir 14.2.

– Dans nos régions, une carence en vitamine A (ou rétinol) ne se rencontre que dans le cas d'une malabsorption sévère. Des suppléments sont recommandés chez les patients présentant une cholestase ou d'autres causes de malabsorption des graisses telles que la mucoviscidose.

Contre-indications

– **Grossesse** (voir rubrique «Grossesse et allaitement»).

Effets indésirables

– Hypervitaminose A: hypertension intracrânienne et hyperostose.
– Atteinte hépatique en cas de traitement prolongé à des doses de 25.000 UI par jour ou plus.

Grossesse et allaitement

– **Vu le risque d'effet tératogène, la prise de doses élevées de vitamine A (prise journalière totale de plus de 10.000 UI dans l'alimentation et sous forme de suppléments) est contre-indiquée pendant la grossesse.** Les faibles doses n'ont pas été associées à un effet nocif. Pendant la grossesse, une dose quotidienne de 2.640 UI (800 µg) peut être utilisée, de préférence sous forme de β-carotène : l'organisme ne transforme en vitamine A que la quantité de bêta-carotène dont il a besoin.
– Pendant l'allaitement, de fortes doses (> 10.000 UI par jour) sont contre-indiquées. Une dose quotidienne de 4.165 UI (1.250 µg) peut être utilisée.

Précautions particulières

– Attention au surdosage.

14.2.1.2. Vitamine D et dérivés

La principale forme de vitamine D présente dans l'organisme est le colécalciférol (vitamine D₃), apportée par l'alimentation et la conversion du 7-déhydrostéroïde par les rayons UVB sur la peau. Le calcifédiol (25-hydroxy-

vitamine D₃), le métabolite le plus actif du colécalciférol, est formé par le foie et est hydroxylé une nouvelle fois dans le rein en calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D₃), responsable finalement de l'activité de la vitamine D. L'alfacalcidol (1α-hydroxy-vitamine D₃) est un dérivé synthétique qui se transforme en calcitriol au niveau du foie.

Positionnement

– Voir 14.2. et *Folia de février 2013*.

– L'exposition au rayonnement UV est crucial pour assurer le statut en vitamine D. Un faible taux de vitamine D est dès lors possible tant chez l'enfant que chez l'adulte, à la fin de l'hiver et au début du printemps, surtout chez les nourrissons et les personnes âgées trop peu exposés au soleil. L'utilisation de crème solaire (à indice élevé) freine la production de vitamine D au niveau de la peau.

– Un déficit en vitamine D est possible chez la femme enceinte, en particulier chez les femmes avec une peau foncée.

– Une carence en vitamine D est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées.

– Ostéoporose (colécalciférol), voir 9.5.

– Prévention du déficit en vitamine D chez l'enfant.

- Chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, du colécalciférol doit être administré.

- Chez les enfants en âge préscolaire avec une peau foncée, certainement en cas de faible exposition au soleil, et chez les enfants traités par des antiépileptiques avec un effet inducteur enzymatique (p.ex. la carbamazépine), on administre du colécalciférol à titre prophylactique.

- Certaines recommandations préconisent un complément en vitamine D (400 UI) chez tous les enfants jusqu'à l'âge de 6 ans, et durant les mois d'hiver, également chez les enfants plus âgés et les adolescents. Ces avis ne reposent pas sur des études ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques.

Indications (synthèse du RCP)

– Calcifédiol et colécalciférol: prévention et traitement du rachitisme et de l'ostéomalacie.

– Colécalciférol: aussi prévention des fractures consécutives à une ostéoporose chez les personnes âgées, en association à des suppléments de calcium.

– Alfacalcidol et calcitriol: prévention et traitement de l'ostéodystrophie rénale en cas d'insuffisance rénale au stade

terminal (la métabolisation rénale en calcitriol n'étant alors plus possible) et en cas d'hypoparathyroïdie.

– Des compléments en vitamine D sont aussi recommandés après une chirurgie bariatrique, chez les patients présentant une cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses telle que la mucoviscidose.

Contre-indications

– Hypercalcémie, calcification métastatique.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux, constipation, sensation de soif, polyurie, stupeur et calcifications tissulaires en cas d'intoxication.

Précautions particulières

– Un contrôle de la calcémie est recommandé en cas de traitement à des doses supérieures à 800 UI de vitamine D par jour, ou en cas d'utilisation de calcitriol, de calcifédiol ou d'alfacalcidol. Aux doses prophylactiques classiques, un tel contrôle n'est pas nécessaire.

Interactions

– Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association de calcium et à de fortes doses de vitamine D.
– L'utilisation d'antiépileptiques augmente les besoins en vitamine D, dont ils accélèrent la dégradation.

Posologie

– Rachitisme dû à une carence en vitamine D: calcifédiol ou colécalciférol 3.000 à 5.000 UI par jour; en cas de malabsorption, des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

– Prophylaxie chez les enfants: 400 UI par jour, parfois doses plus élevées chez les enfants prématurés et autres enfants à risque.

– Prophylaxie chez les femmes enceintes et les personnes âgées institutionnalisées: calcifédiol ou colécalciférol 800 UI par jour

– Prévention des fractures consécutives à l'ostéoporose: colécalciférol 800 UI par jour, en association à des suppléments de 1 à 1,2 g de calcium élémentaire par jour, ou 25.000 UI tous les mois (voir 9.5.1.).

Alfacalcidol

1 ALPHA LEO (Leo)

alfacalcidol			
caps. molle			
30 x 0,25 µg	R/b!	○	7,64 €
50 x 1 µg	R/b!	○	21,43 €
gts sol.			
10 ml 2 µg/1 ml	R/b!	○	12,38 €
(1 ml = 20 gouttes = 2 µg)			
sol. inj. i.v. [amp.]			
10 x 1 µg/0,5 ml	R/		46,93 €

Calcifédiol

DEDROGYL (SIT)

calcifédiol			
gts sol.			
10 ml 0,15 mg/1 ml (6.000 UI/1 ml)	R/b!	○	11,93 €
(1 ml = 30 gouttes = 0,15 mg)			

DEFEDIOL (Ceres)

calcifédiol			
caps. molle			
10 x 0,266 mg (15.960 UI)	R/		19,00 €

Calcitriol

ROCALTROL (Roche)

calcitriol			
caps. molle			
30 x 0,25 µg	R/b!	○	11,88 €
30 x 0,5 µg	R/b!	○	16,26 €

Colécalciférol (vitamine D₃)

D-CURE (SMB)

colécalciférol			
gél.			
4 x 25.000 UI (625 µg)			5,99 €
12 x 25.000 UI (625 µg)			14,40 €
gts sol.			
10 ml 2.400 UI/1 ml (60 µg/1 ml)			4,99 €
(1 ml = 36 gouttes = 2.400 UI)			
sol. (unidose)			
4 x 25.000 UI/1 ml (625 µg/1 ml)			5,99 €
12 x 25.000 UI/1 ml (625 µg/1 ml)			14,40 €
sol. (unidose) Forte			
3 x 100.000 UI/1 ml (2,5 mg/1 ml)			7,50 €

FULTVIT-D3 (EG)

colécalciférol			
caps. molle			
60 x 3.200 UI (80 µg)			19,90 €
4 x 20.000 UI (500 µg)			7,35 €
12 x 20.000 UI (500 µg)			17,64 €

14.2.1.3. Tocophérol (vitamine E)

Positionnement

– Voir 14.2.

– L'utilité de la vitamine E comme antioxydant est mise en doute.

– Des suppléments de vitamine E sont recommandés chez les patients présentant une cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses telles que la mucoviscidose.

Contre-indications

– Prématurés (risque d'entérocolite nécrosante).

OPTOVIT E (Qualiphar)

d- α -tocophérol
caps. molle
60 x 134,2 mg (200 UI) 23,71 €

14.2.1.4. Vitamine K**Positionnement**

– Les nouveau-nés ne disposent pas d'une quantité suffisante en vitamine K et, contrairement au lait artificiel, le lait maternel contient peu de vitamine K.

– Une hypovitaminose K due à une prise insuffisante est rare.

– L'utilisation prolongée d'antibiotiques à large spectre peut entraîner une diminution de la production de vitamine K par la flore intestinale.

– La résorption de la vitamine K est perturbée dans les états pathologiques associés à une cholestase, tels que l'obstruction des voies biliaires.

– La vitamine K a un rôle important dans la coagulation. Les antagonistes de la vitamine K font partie des anticoagulants les plus utilisés (voir 2.1.2.1.1.).

– Une hypoprothrombinémie due à une synthèse déficiente des facteurs de coagulation dans des affections hépatocellulaires ne réagit généralement pas à l'administration de vitamine K.

Indications (synthèse du RCP)

– Hémorragie ou risque hémorragique accru résultant d'une activité vitaminique K insuffisante, p.ex. en cas de traitement par des antagonistes de la vitamine K.

– Prévention des hémorragies chez le nouveau-né et chez le nourrisson exclusivement nourri au sein (administration unique).

– Cholestase ou malabsorption des graisses.

Effets indésirables

– Administration intramusculaire en cas de tendance hémorragique accrue: hématome.

– Administration intraveineuse: réactions d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique.

Précautions particulières

– Après administration de doses élevées de vitamine K, l'effet des antagonistes de la vitamine K est inhibé pendant plusieurs jours, et il sera dès lors parfois nécessaire d'administrer temporairement de l'héparine.

– Attention en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Posologie

– En cas d'effet excessif des antagonistes de la vitamine K, l'administration de vitamine K est à envisager à partir d'un INR > 5, bien que l'interruption de l'antagoniste de la vitamine K suffise souvent (voir 2.1.2.1.1.).

– Prévention des hémorragies chez le nouveau-né: 1 mg par voie intramusculaire ou 2 mg par voie orale, en une dose unique, à la naissance.

– Prévention des hémorragies chez le nourrisson exclusivement nourri au sein et ayant reçu la vitamine K par voie orale et non par voie intramusculaire à la naissance: 2 mg par semaine par voie orale jusqu'à l'âge de 3 mois.

– Patients présentant une cholestase ou une malabsorption des graisses: la dose dépend de l'INR.

KONAKION (Eurocept)

phytoménadione		
sol. inj./buv. i.m./i.v./or. Paediatric [amp.]	R/	11,31 €
5 x 2 mg/0,2 ml		
sol. inj./buv. i.v./or. [amp.]	R/	12,07 €
10 x 10 mg/1 ml		

VITAMON K (Omega)

phytoménadione		
gts sol.		
25 ml 0,145 mg/1 ml		9,76 €
(1 ml = 29 gouttes = 0,145 mg)		

**14.2.2. VITAMINES
HYDROSOLUBLES****14.2.2.1. Thiamine (vitamine B₁)****Positionnement**

– Voir 14.2.

– La thiamine est recommandée en cas d'abus chronique d'alcool et d'autres syndromes avec risque de déficience.

– Une carence sévère en thiamine peut survenir en cas de problèmes chroniques liés à l'alcool accompagnés d'une alimentation déficiente, mais également en cas de jeûne chronique, de vomissements persistants ou en cas de chirurgie bariatrique par exemple. Une carence sévère en thiamine peut provoquer une encéphalopathie de Wernicke, une affection neurologique sévère souvent méconnue dont le diagnostic clinique n'est pas toujours facile à poser.

– Le risque d'encéphalopathie de Wernicke chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique est accru en phase de sevrage alcoolique, de malnutrition, d'affection hépatique induite par l'alcool ou lors d'une hospitalisation en raison d'une affection intercurrente. Chez ces patients à risque, l'administration parentérale préventive de thiamine est certainement recommandée. Lors de toute suspicion d'encéphalo-

pathie de Wernicke, il convient d'instaurer un traitement parentéral curatif. Certaines sources recommandent de traiter en continu à titre préventif toutes les personnes souffrant d'alcoolisme chronique avec de faibles doses de thiamine par voie orale [voir *Folia de mars 2016*].

– La thiamine: il n'y a aucune preuve d'un effet positif de la thiamine sur les douleurs neuropathiques.

Effets indésirables

– Rare: Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

Précautions particulières

– Chez les personnes présentant un risque de carence en thiamine, une perfusion de glucose ne peut en principe pas être envisagée sans administration de thiamine en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une encéphalopathie de Wernicke. En cas de diminution de l'état de conscience due à une hypoglycémie nécessitant une perfusion de glucose hypertonique et si on ne dispose pas de thiamine, la perfusion sera toutefois débutée sans attendre et la thiamine sera administrée ensuite aussi vite que possible.

Administration et posologie

– Les doses suivantes sont proposées dans le cadre d'une encéphalopathie de Wernicke (la thiamine est souvent administrée concomitamment avec d'autres vitamines du groupe B).

- A titre préventif, dans le sevrage alcoolique, chez les patients à risque élevé (p.ex. en présence d'une malnutrition): 250 mg par voie parentérale (i.m. ou i.v.), 1 x p.j. pendant 3 à 5 jours.

- En cas de delirium tremens: 500 mg i.v., 1 à 2 x p.j.

- En cas de suspicion d'encéphalopathie de Wernicke, ou à titre curatif: 500 (éventuellement jusqu'à 750) mg i.v., 3 x p.j. pendant minimum 2 à 3 jours; en cas de réponse favorable, poursuivre avec 250 mg par voie parentérale (i.m. ou i.v.), pendant 3 à 5 jours ou jusqu'à l'absence de réponse ultérieure.

– Certaines sources recommandent, chez tous les patients souffrant d'abus chronique d'alcool, la thiamine en continu à titre préventif à une dose de 50 mg par voie orale 2 x p.j. (éventuellement en magistrale).

BENERVA (Pharma Logistics)

thiamine, chlorhydrate compr. gastro-résist. 20 x 300 mg	4,49 €
--	--------

VITAMINE B1 STEROP (Sterop)

thiamine, chlorhydrate sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 3 x 100 mg/2 ml 3 x 250 mg/2 ml	R/ R/	2,40 € 3,08 €
--	----------	------------------

14.2.2.2. Riboflavine (vitamine B₂)

La riboflavine n'est plus disponible qu'en association à d'autres vitamines (voir 14.2.2.8.).

Positionnement

– Voir 14.2.

– La carence en vitamine B₂ est rare et fait généralement partie d'une carence multiple; l'administration d'un complexe vitaminique B est indiquée dans ce cas.

14.2.2.3. Nicotinamide (vitamine B₃ ou PP)

Le nicotinamide est retiré du marché depuis avril 2019.

Positionnement

– Voir 14.2.

– Le nicotinamide ou PP (*pellagra preventing factor*) se prescrit dans la pellagre.

– La pellagre étant généralement associée à une carence multiple, il est recommandé de la traiter par un complexe vitaminique B.

La spécialité Ucemine PP® n'est plus commercialisée depuis avril 2019.

14.2.2.4. Pyridoxine (vitamine B₆)

Positionnement

– Voir 14.2.

– Une carence en pyridoxine peut survenir entre autres chez les nourrissons (suite à certaines maladies métaboliques), chez les alcooliques et lors d'un traitement chronique par l'isoniazide.

– Il n'y a aucune preuve d'effet dans l'hyperémèse gravidique.

Effets indésirables

– Névrite sensorielle en cas d'utilisation pendant plusieurs mois.

PYRIDOXINE (Eumedica)

pyridoxine, chlorhydrate compr. (séc.) 20 x 250 mg	5,05 €
--	--------

VITAMINE B6 STEROP (Sterop)

pyridoxine, chlorhydrate sol. inj./perf./buv. i.m./i.v./or. [amp.] 3 x 100 mg/2 ml 3 x 250 mg/2 ml	R/ R/	2,40 € 3,08 €
---	----------	------------------

14.2.2.5. Vitamine B₁₂

Cette dénomination recouvre une série de cobalamines naturelles et semi-synthétiques dont l'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine. Dans l'organisme, la vitamine B₁₂ apparaît sous forme de cobalamide.

Positionnement

– Voir 14.2.

– Une carence en vitamine B₁₂ est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées.

– La carence en vitamine B₁₂ peut survenir suite à une malabsorption, surtout chez les personnes âgées, après certaines chirurgies bariatriques et après résection de l'iléon (syndrome de l'intestin court ou « *short bowel syndrom* »).

– Les personnes qui suivent un régime végétalien (aucun aliment d'origine animale, donc pas non plus de produits laitiers, ni d'œufs) ont besoin de suppléments en vitamine B₁₂. Les enfants de mères végétaliennes courent également un risque de carence en vitamine B₁₂ s'ils sont exclusivement nourris au sein.

– La carence en vitamine B₁₂ peut entraîner une anémie macrocytaire et des troubles neurologiques (anémie pernicieuse). Ce tableau clinique peut passer inaperçu lorsque le patient a été traité par une association qui contient de l'acide folique.

– Un traitement prolongé par la metformine ou par des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une carence en vitamine B₁₂.

– L'hydroxocobalamine est utilisée chez les personnes susceptibles de présenter une intoxication au cyanure (voir 20.1.2.1.).

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

Administration et posologie

– Le schéma thérapeutique classique par voie intramusculaire en cas d'anémie pernicieuse consiste en une dose initiale de 1 mg d'hydroxocobalamine ou de cyanocobalamine par voie intramusculaire tous les 2 à 3 jours jusqu'à un total de 6 mg, et ensuite, comme dose d'entretien, 1 mg par voie intramusculaire tous les 2 mois (cyanocobalamine) ou tous les 3 mois (hydroxocobalamine).

– L'administration orale de doses élevées de cyanocobalamine (1 à 2 mg par jour, en Belgique disponible uniquement sous forme de compléments alimentaires), s'avère aussi efficace que

l'administration par voie intramusculaire [voir *Folia de février 2008*].

Cyanocobalamine**VITAMINE B12 STEROP (Sterop)**

cyanocobalamine	
sol. inj./buv. i.m./i.v./s.c./or. [amp.]	
3 x 1 mg/1 ml	4,20 €
10 x 1 mg/1 ml	12,20 €

Hydroxocobalamine**HYDROXOCOBALAMINE ACÉTATE STEROP (Sterop)**

hydroxocobalamine, acétate	
sol. inj./buv. i.m./i.v./or. [amp.]	
3 x 10 mg/2 ml	10,25 €

14.2.2.6. Acide folique

L'association d'acide folique et de fer a été retirée du marché en août 2020.

Positionnement

– Voir 14.2.

– Il est bien établi que l'administration d'acide folique avant la conception et dans la période péri-conceptionnelle (donc également avant la grossesse) diminue l'incidence d'anomalies congénitales au niveau du tube neural (voir la rubrique « *Posologie* ») [voir *Folia d'août 2019*].

– La carence en acide folique (en cas de malabsorption et durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse) peut donner lieu à une anémie macrocytaire.

– L'administration d'acide folique lors d'un traitement par de faibles doses de méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère diminue le risque de certains effets indésirables du méthotrexate.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des anomalies congénitales au niveau du tube neural (en période péri-conceptionnelle).

– En cas d'anémie hémolytique, pour compenser la consommation accrue d'acide folique.

– Chez les patients traités par de faibles doses de méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère.

Contre-indications

– Carence en vitamine B₁₂: un traitement par des doses élevées d'acide folique peut masquer un déficit en vitamine B₁₂. En cas d'anémie pernicieuse, l'administration d'acide folique

seul corrige uniquement l'anémie, mais pas les troubles neurologiques.

Interactions

- Toxicité accrue du fluorouracil et de ses prodrogues (capécitabine et tégafulur).
- Diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, peut-être aussi carbamazépine et phénéturide) en cas de prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour).

Posologie

– Traitement de la carence en acide folique: 0,5 à 2 mg par jour.

– Prévention des anomalies congénitales au niveau du tube neural à partir de 8 semaines avant la conception jusqu'au 2^e ou 3^e mois de la grossesse inclus.

- Pour la prévention primaire, l'apport d'acide folique doit être augmenté de 0,4 mg par jour chez toutes les femmes pendant les 8 semaines qui précèdent la conception jusqu'au 2^e ou 3^e mois de la grossesse inclus; une alimentation équilibrée ne suffit pas pour atteindre cette quantité d'acide folique.

• Il n'existe pas de spécialité à base d'acide folique à 0,4 mg; il est toutefois disponible sous forme de complément alimentaire et peut aussi être prescrit en préparation magistrale.

- Pour la prévention secondaire, c.-à-d. chez les femmes qui ont déjà mis au monde un enfant atteint d'une anomalie du tube neural, une dose plus élevée (4 mg par jour) est administrée dans la période périconceptionnelle pour des raisons de sécurité.

• Chez les autres femmes avec un risque accru d'anomalies au niveau du tube neural (p.ex. les femmes sous antiépileptiques, les femmes diabétiques [voir *Folia de janvier 2009*], les femmes atteintes d'anémie falciforme), ainsi que chez les femmes sous sulfasalazine (voir 3.7.2.), la dose élevée (4 mg) peut être utilisée dans la période périconceptionnelle.

– Lors d'un traitement par le méthotrexate à faibles doses dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère: 5 à 10 mg une seule fois par semaine (le jour suivant la prise du méthotrexate) ou 1 mg par jour (voir 9.2.).

FOLAVIT (Kela)

acide folique		
compr. (séc.)		
40 x 4 mg	11,30 €	

14.2.2.7. Acide folinique

Positionnement

– Voir 14.2.

– L'acide folinique et son isomère actif l'acide lévofolinique sont utilisés pour contrecarrer les effets toxiques du méthotrexate à doses élevées (*rescue*): ils ne sont administrés que quelques heures après le méthotrexate, et ce afin de ne pas neutraliser les effets antitumoraux de ce dernier.

– Lors de l'usage de méthotrexate à faibles doses dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère, l'acide folique est proposé à la place de l'acide folinique, vu son coût plus faible (voir 14.2.2.6.).

– L'acide folinique est aussi utilisé comme traitement adjuvant dans certains traitements oncologiques, en cas d'intoxications, ainsi que lors d'un traitement par la pyriméthamine (voir 11.3.5.).

– Un mg d'acide lévofolinique correspond à 2 mg d'acide folinique.

Interactions

– Toxicité accrue du fluorouracil et ses prodrogues (capécitabine et tégafulur).

ELVORINE (Pfizer)

acide lévofolinique (calcium)		
compr.		
10 x 7,5 mg	R/a! ⊖	18,27 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]		
1 x 500 mg/5 ml	U.H.	[7 €]

FOLINATE EG (EG)

acide folinique (calcium)		
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/20 ml	U.H.	[25 €]
1 x 500 mg/50 ml	U.H.	[62 €]

LEVOFOLIC (Lamepro)

acide lévofolinique (disodium)		
sol. inj./perf. i.v. [flac.]		
1 x 50 mg/1 ml	U.H.	[11 €]
1 x 200 mg/4 ml	U.H.	[44 €]
1 x 450 mg/9 ml	U.H.	[98 €]

RESCUVOLIN (Teva)

acide folinique (calcium)		
compr. (séc.)		
10 x 15 mg	R/a! ⊖	27,99 €
50 x 15 mg	R/a! ⊖	91,37 €

VORINA (Teva)

acide folinique (disodium)		
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]		
1 x 100 mg/4 ml	U.H.	[12 €]
1 x 350 mg/14 ml	U.H.	[43 €]
1 x 500 mg/20 ml	U.H.	[61 €]

14.2.2.8. Associations de vitamines B

Positionnement

- Voir 14.2.
- La vitamine B₁ (thiamine) est souvent associée aux vitamines B₆ (pyridoxine) et B₁₂ (cyanocobalamine). Ces associations sont les seuls médicaments disponibles contenant des doses élevées de vitamine B₁.
- Il n'y a aucune preuve d'un effet positif de cette association sur les douleurs chroniques ou les névrites.

Effets indésirables

- Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

BEFACT (SMB)

cyanocobalamine 0,02 mg	
pyridoxine, chlorhydrate 250 mg	
riboflavine 10 mg	
thiamine, nitrate 250 mg	
compr. enr. Forte	
30	9,28 €
100	24,17 €

NEUROBION (P&G)

cyanocobalamine 1 mg/3 ml	
pyridoxine, chlorhydrate 100 mg/3 ml	
thiamine, chlorhydrate 100 mg/3 ml	
sol. inj. i.m. [amp.]	
6	R/ 9,78 €

TRIBVIT (Meda Pharma)

cyanocobalamine 0,5 mg	
acide folique 0,8 mg	
pyridoxine, chlorhydrate 3 mg	
compr.	
60	16,95 €
100	25,45 €

14.2.2.9. Acide ascorbique (vitamine C)

Positionnement

- Voir 14.2.
- La carence en acide ascorbique avec scorbut est exceptionnelle dans nos régions.
- On ne dispose pas de preuves scientifiques concernant un effet bénéfique de la vitamine C dans les refroidissements et d'autres affections.

Effets indésirables

- Diarrhée en cas de prise de doses élevées.
- Formation de calculs rénaux d'oxalate en cas de prise de doses élevées chez des individus prédisposés.
- Chez les patients atteints d'une hémochromatose héréditaire ou secondaire, d'une polycythémie ou d'une leucémie: surcharge en fer avec tachycardie, choc, acidose métabolique, coma, arrêt cardiaque suite à la mobilisation par l'acide ascorbique du fer accumulé.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.
- Attention en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

C-WILL (Will-Pharma)

acide ascorbique	
gél. lib. prol.	
20 x 500 mg	6,46 €
60 x 500 mg	15,72 €

DR SCHEFFLER VITAMIN C (Bomedys)

acide ascorbique	
compr. efferv.	
20 x 1 g	4,95 €

UPSA-C (Bristol-Myers Squibb)

acide ascorbique	
compr. efferv. (séc.)	
20 x 1 g	4,86 €

14.2.3. ASSOCIATIONS DE VITAMINES

Positionnement

- Voir 14.2.
- L'utilisation de préparations multivitaminées orales n'est pas utile dans nos régions, sauf chez les patients présentant une malabsorption.
- L'utilisation systématique de ces associations pendant la grossesse n'est pas recommandée.
- Les préparations à usage intraveineux sont un complément indispensable à l'alimentation parentérale totale.

Contre-indications

- Grossesse (pour les préparations qui contiennent plus de 10.000 UI de vitamine A).
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Grossesse et allaitement

- Etant donné le risque de tératogénicité, la prise de doses élevées de vitamine A (prise journalière totale de plus de 10.000 UI dans l'alimentation et sous forme de supplément) est contre-indiquée pendant la grossesse.

Précautions particulières

- Les préparations qui contiennent de la vitamine B₁₂ ou de l'acide folique risquent de masquer une anémie pernicieuse.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des

problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Voie orale

BECOZYME (Bayer) $\text{U}\cdot\text{H}$

acide ascorbique 500 mg
thiamine, nitrate 14,57 mg
(eq . chlorhydrate 15 mg)
riboflavine 15 mg
nicotinamide 50 mg
pantothénate, calcium 25 mg
pyridoxine, chlorhydrate 10 mg
cyanocobalamine 10 μg
acide folique 0,4 mg
biotine 0,15 mg
calcium, carbonate 244 mg
magnésium, carbonate 122 mg
magnésium oxyde 115 mg
zinc, citrate 10 mg
compr. pellic.
60 26,54 €

acide ascorbique 500 mg
thiamine, chlorhydrate 15 mg
riboflavine (phosphate sodique) 15 mg
nicotinamide 50 mg
pantothénate, calcium 25 mg
pyridoxine, chlorhydrate 10 mg
cyanocobalamine 10 μg
acide folique 0,4 mg
biotine 0,15 mg
calcium, carbonate 244 mg
magnésium, carbonate 195 mg
magnésium, sulfate 328 mg
zinc, citrate 10 mg
compr. efferv.
30 19,62 €

Voie parentérale

CERNEVIT (Baxter) $\text{U}\cdot\text{H}$

rétinol, palmitate 3,500 UI
colécalciférol 220 UI
 α -tocophérol 10,2 mg
acide ascorbique 125 mg
cocarboxylase 5,8 mg
riboflavine, phosphate sodique 5,67 mg
pyridoxine, chlorhydrate 5,5 mg
cyanocobalamine 6 μg
acide folique 0,414 mg
dextranthénol 16,15 mg
biotine 69 μg
nicotinamide 46 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]
10 R/ 70,94 €

SOLUVIT NOVUM (Fresenius Kabi)

thiamine (nitrate) 2,5 mg
riboflavine (phosphate sodique) 3,6 mg
nicotinamide 40 mg
pyridoxine (chlorhydrate) 4 mg
acide pantothénique (sodium) 15 mg
acide ascorbique (sodium) 100 mg
biotine 60 μg
acide folique 0,4 mg
cyanocobalamine 5 μg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 x 10 ml U.H. [29 €]
(seulement en cas d'alimentation parentérale)

VITALIPID NOVUM (Fresenius Kabi) $\text{U}\cdot\text{H}$

α -tocophérol 6,4 mg/10 ml
ergocalciférol 10 μg /10 ml
phytoménadione 0,2 mg/10 ml
rétinol (palmitate) 2.300 UI/10 ml
émuls. perf. à diluer i.v. Enfant [amp.]
10 x 10 ml U.H. [26 €]

α -tocophérol 9,1 mg/10 ml
ergocalciférol 5 μg /10 ml
phytoménadione 0,15 mg/10 ml
rétinol (palmitate) 3.300 UI/10 ml
émuls. perf. à diluer i.v. Adulte [amp.]
10 x 10 ml U.H. [26 €]
(seulement en cas d'alimentation parentérale)

14.2.4. TONIQUES

Positionnement

– Ce titre regroupe un certain nombre de spécialités qui contiennent entre autres des vitamines et dont l'efficacité n'est pas prouvée. Il faut toujours se demander si l'effet psychologique visé en vaut le coût et les effets indésirables possibles.

Contre-indications

– Revitalose C 1000® ne peut pas être utilisé en cas de phénylcétonurie.

REVITALOSE C 1000 (Pierre Fabre Sante)

composant I
acide ascorbique (sodium) 1 g/5 ml
sol. (unidose) (I)
composant II
magnésium, aspartate 200 mg/5 ml
L-leucine 25 mg/5 ml
L-lysine, chlorhydrate 200 mg/5 ml
L-phénylalanine 10 mg/5 ml
L-valine 10 mg/5 ml
sol. (unidose) (II)
14 x 2 (I+II) 15,88 €
(contre-indiqué en cas de phénylcétonurie)

15. Dermatologie

- 15.1. Médicaments anti-infectieux
- 15.2. Corticostéroïdes
- 15.3. Antiprurigineux
- 15.4. Médicaments des traumatismes et des affections veineuses
- 15.5. Acné
- 15.6. Rosacée
- 15.7. Psoriasis
- 15.8. Kératolytiques
- 15.9. Enzymes
- 15.10. Préparations protectrices
- 15.11. Immunomodulateurs
- 15.12. Médicaments divers en dermatologie.
- 15.13. Pansements actifs

Les antibactériens (*voir 11.1.*), les antimycosiques (*voir 11.2.*), les corticostéroïdes (*voir 5.4.*), les antihistaminiques H₁ (*voir 12.4.1.*) et les vitamines (*voir 14.2.*) utilisés par voie générale dans certaines affections de la peau, sont repris dans les chapitres correspondants. Certains médicaments à usage systémique utilisés dans l'acné sévère (*voir 15.5.*) et dans le psoriasis (*voir 15.7.*) sont toutefois repris dans ce chapitre.

Le «Formulaire Thérapeutique Magistral», édité sous la responsabilité de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), décrit entre autres un certain nombre de préparations magistrales à usage dermatologique validées (www.ftm-tmf.be).

Positionnement

- Pour un certain nombre de maladies cutanées, l'étiologie n'est pas bien établie et un traitement causal n'est dès lors pas possible.
- Le choix du véhicule et des excipients peut influencer considérablement les effets thérapeutiques et les effets indésirables.
 - Une pommade hydrophobe (p.ex. vaseline blanche) est le véhicule le plus efficace pour traiter les dermatoses lichénifiées hyperkératosiques, mais ces pommades ont le toucher gras.
 - Une crème hydrophile (p.ex. crème au cétomacrogol) constitue généralement le véhicule de premier choix pour le traitement des dermatoses aiguës et subaiguës. Ces crèmes nécessitent l'addition d'agents conservateurs qui peuvent être sensibilisants.
 - Les gels hydrophiles (p.ex. gel au carbomère) sont utilisés pour le traitement des dermatoses du cuir chevelu et autres zones pileuses et lorsqu'une base non grasse est souhaitable. Ces gels renferment souvent de l'alcool et du propylèneglycol qui peuvent causer une irritation ou une sensation de brûlure quand ils sont appliqués sur une peau érodée ou fissurée.
 - Les solutions aqueuses ont une action desséchante et rafraîchissante. Elles sont surtout utilisées dans les dermatoses bulleuses ou vésiculeuses, dans les dermatoses des zones pileuses et en cas de macération dans les plis cutanés.
 - Les solutions hydroalcooliques ont les mêmes effets que les solutions aqueuses en cas de peau intacte; si la couche cornée de l'épiderme est lésée, l'administration de solutions hydroalcooliques peut provoquer une sensation aiguë de brûlure.
 - Les suspensions et les émulsions ont en général les mêmes indications que les solutions. Les émulsions déposent un film lipidique très mince. Les particules de poudres dans les suspensions peuvent former des agglomérats avec les sécrétions de la peau et ne sont dès lors pas indiquées dans les dermatoses humides.

Effets indésirables

- Des réactions allergiques, essentiellement dermatite de contact allergique (eczéma), sont possibles avec presque toutes les substances appliquées sur la peau, avec souvent une hypersensibilité croisée entre les substances chimiquement apparentées. Des réactions allergiques surviennent non seulement avec les principes actifs, mais aussi avec des excipients comme les véhicules, les

agents conservateurs ou les substances aromatiques (parfums). Des préparations contenant un même principe actif peuvent dès lors être différemment tolérées.

– Irritation cutanée et dermatite irritative.

– En théorie, les effets indésirables systémiques des médicaments administrés par voie locale sont identiques à ceux de ces mêmes médicaments administrés par voie systémique. Etant donné que la quantité qui atteint la circulation systémique est généralement très faible, le risque de réactions systémiques est faible, sauf lors d'un traitement avec des corticostéroïdes puissants (en cas d'application sur une surface étendue et/ou d'un traitement de longue durée), des immunomodulateurs topiques ou certains médicaments contre la rosacée et le psoriasis. Le risque d'effets indésirables systémiques est plus important en cas d'application sur une peau lésée.

Grossesse et allaitement

– Avec la plupart des médicaments administrés par voie locale, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est faible, vu la faible concentration systémique. Cependant pour de nombreuses préparations dermatologiques, nous ne disposons que de très peu de données quant à leur utilisation durant la grossesse et l'allaitement; dans la mesure du possible, il est donc souhaitable d'interrompre le traitement.

– Parmi les traitements systémiques des troubles dermatologiques, les tétracyclines (utilisées dans l'acné, voir 15.5., et parfois la rosacée, voir 15.6.), l'isotrétinoïne (utilisée dans l'acné, voir 15.5.) et l'acitrétine (utilisée dans le psoriasis, voir 15.7.) sont contre-indiquées pendant la grossesse; l'isotrétinoïne et l'acitrétine également pendant la période d'allaitement. Les précautions d'emploi des traitements anti-inflammatoires systémiques utilisés dans les maladies de la peau (le méthotrexate p.ex.) sont les mêmes que dans les autres indications.

15.1. MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

15.1.1. Antiseptiques - désinfectants

Positionnement

– L'utilisation d'antiseptiques dans le soin des plaies p.ex. n'est pas systématiquement nécessaire: un simple nettoyage est souvent suffisant.

– Les *antiseptiques* empêchent la multiplication des germes sur la peau et les muqueuses. Le terme *désinfectant* est réservé aux substances antimicrobiennes utilisées sur des matériaux inertes tels que des instruments chirurgicaux. Certaines substances peuvent être utilisées à la fois comme antiseptique et comme désinfectant.

– La plupart des antiseptiques n'influencent que la flore superficielle (flore transitoire) et ont peu d'effet sur la flore commensale, localisée en profondeur dans l'épiderme.

– Les antiseptiques sont surtout utilisés dans le cadre de la prophylaxie, en cas de blessure ou sur une peau saine avant une intervention.

– Les antiseptiques sont à préférer aux antibiotiques à usage local avec lesquels des résistances et des allergies de contact surviennent beaucoup plus fréquemment, surtout en cas d'utilisation prolongée.

– L'application de peroxyde d'hydrogène doit être limitée aux plaies souillées.

– L'éosine n'a pas de place dans les soins des plaies. Il n'existe plus de spécialité à base d'éosine, mais elle est toujours disponible en tant que dispositif médical.

Contre-indications

– Chlorhexidine: ne pas utiliser dans des cavités corporelles fermées (fistules, abcès).

– Hypochlorite de sodium: ne pas utiliser en cas de brûlure.

– Povidone iodée: un usage régulier ou un usage sur de grandes surfaces est à déconseiller:

- dans le deuxième et troisième trimestre de la grossesse;
- chez les femmes qui allaitent;
- chez les nouveau-nés;
- chez les patients atteints de troubles thyroïdiens ou en cas de traitement au lithium.

– Peroxyde d'hydrogène: ne pas utiliser dans des cavités corporelles fermées (fistules, abcès).

Effets indésirables

– Irritation de la peau et des muqueuses.

– Réactions allergiques (p.ex. dermatite de contact allergique) pour bon nombre d'antiseptiques, surtout le nitrofuril et plus rarement la chlorhexidine, l'hexamidine et la povidone iodée. La

chlorhexidine peut en plus provoquer des réactions de type 1, voire même une anaphylaxie [voir *Folia de juin 2017*].

– La povidone iodée peut déclencher une irritation sur des surfaces mal séchées (p.ex. lors d'interventions chirurgicales).

– Ralentissement de la cicatrisation (pas pour la povidone iodée).

– Povidone iodée: un effet sur la glande thyroïde ne peut être exclu lors de l'utilisation sur de grandes surfaces ou chez les jeunes enfants.

Grossesse et allaitement

– Povidone iodée: une utilisation régulière ou sur de grandes surfaces est à déconseiller pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse et pendant la période d'allaitement.

Précautions particulières

– Certaines préparations doivent être diluées au préalable. Afin d'éviter une irritation et éventuellement des brûlures, il est impératif de suivre les recommandations du RCP et de la notice pour le public.

– Le contact avec les yeux doit être évité (sauf si l'application au niveau des yeux est mentionnée explicitement dans le RCP).

– L'ingestion ou l'inhalation accidentelle de certains antiseptiques ou désinfectants peut provoquer de sévères complications, parfois fatales.

– L'utilisation de différents antiseptiques au même endroit est à déconseiller vu le risque d'effet toxique ou de perte d'efficacité (p.ex. povidone iodée et peroxyde d'hydrogène).

Benzalkonium chlorure

CEDIUM BENZALKONIUM (Qualiphar)

benzalkonium, chlorure sol. cut.	
30 ml 1 mg/1 ml	6,35 €
sol. spray cut.	
50 ml 1 mg/1 ml	9,45 €

Cétrimide

ASEPTIDERM (Pharmacobel)

cétrimide comprime impr.	
7 x 5 mg/1 ml	3,72 €

Chlorhexidine

ASTREXINE (Pierre Fabre Sante)

chlorhexidine, chlorhydrate poudre cut.	
30 g 5 mg/1 g	3,80 €

CEDIUM CHLORHEXIDINE (Qualiphar)

chlorhexidine, digluconate sol. (unidose) cut.	
24 x 10 ml 0,5 mg/1 ml	10,60 €
sol. cut. (alc.) Alcoholicus	
125 ml 5 mg/1 ml	3,00 €
250 ml 5 mg/1 ml	4,60 €
sol. cut. (alc.) Alcoholicus + Azorubine	
125 ml 5 mg/1 ml	3,61 €
250 ml 5 mg/1 ml	5,30 €
(l'ajout de la solution colorée est facultatif)	

CHLORAPREP (Becton Dickinson)

chlorhexidine, digluconate 20 mg/1 ml isopropanol 0,7 ml/1 ml sol. (unidose) cut. (alc.)	
200 x 0,67 ml	175,96 €
20 x 1,5 ml	28,83 €
25 x 1,5 ml	39,35 €
25 x 3 ml	43,59 €
sol. (unidose) cut. (alc.) Coloré	
25 x 3 ml	44,65 €
25 x 10,5 ml	121,50 €
1 x 26 ml	15,91 €

HIBIDIL (Mölnlycke)

chlorhexidine, digluconate sol. (unidose) cut.	
10 x 15 ml 0,5 mg/1 ml	8,66 €
8 x 50 ml 0,5 mg/1 ml	20,86 €

HIBISCRUB (Mölnlycke)

chlorhexidine, digluconate savon	
1 x 125 ml 40 mg/1 ml	6,19 €
1 x 250 ml 40 mg/1 ml	7,43 €
1 x 500 ml 40 mg/1 ml	11,32 €
1 x 1 40 mg/1 ml	60,02 €
savon (unidose)	
24 x 25 ml 40 mg/1 ml	34,47 €

HIBITANE (Mölnlycke)

chlorhexidine, digluconate sol. cut.	
500 ml 5 mg/1 ml	6,72 €

Chloroxylénol

DETTOLMEDICAL CHLOROXYLENOL

(Reckitt Benckiser)

chloroxylénol sol. à diluer cut.	
500 ml 48 mg/1 g	9,29 €
1 l 48 mg/1 g	14,99 €

Clorofène

NEO-SABENYL (Qualiphar)

clorofène sol. à diluer cut.	
200 ml 8 mg/1 ml	10,92 €

Éthanol

ETHANOL VWR (VWR)

éthanol sol. cut. (alc.) [96 %]	
5 l	22,60 €

HYDRAL (VWR)

éthanol sol. cut. (alc.) [70 %]	
250 ml	8,63 €

SOFTA-MAN (B. Braun)			
éthanol 45 % propranol 18 % gel (alc.) Viscorub 20 x 100 ml 1 x 500 ml sol. cut. (alc.) 500 ml		42,40 € 6,19 €	
	U.H.	[4 €]	
ISO-BETADINE (Impexeco)			
povidone iodée sol. cut. Dermique 1 x 125 ml 100 mg/1 ml (importation parallèle)			5,96 €
Hexamidine			
HEXOMEDINE (Melisana)			
hexamidine, diisétionate sol. cut. (alc.) Transdermique 45 ml 1,5 mg/1 ml		5,77 €	
Hypochlorite de sodium			
DAKIN COOPER (Melisana)			
chlore actif (sous forme d'hypochlorite de sodium) sol. cut. 250 ml 5 mg/1 ml		6,50 €	
Nitrofurale			
FURACINE (Limacom)			
nitrofurale pommade Soluble Dressing 30 g 2 mg/1 g sol. cut. 250 ml 2 mg/1 g		9,53 € 12,07 €	
Povidone iodée			
BRAUNODERM (B. Braun)			
povidone iodée 9,1 mg/1 ml isopropanol 455 mg/1 ml sol. spray cut. (alc.) Coloré 20 x 250 ml	U.H.	[109 €]	
BRAUNOL (B. Braun)			
povidone iodée gel 20 g 100 mg/1 g sol. cut./vag. 30 ml 76,9 mg/1 ml 500 ml 76,9 mg/1 ml		5,41 € 3,98 € 10,38 €	
CEDIUM IODINE (Qualiphar)			
povidone iodée pommade 23 g 100 mg/1 g sol. cut. Dermique 30 ml 100 mg/1 ml		5,40 € 3,95 €	
ISO-BETADINE (Meda Pharma)			
povidone iodée gel 30 g 100 mg/1 g 100 g 100 mg/1 g savon Germicide 125 ml 75 mg/1 ml 500 ml 75 mg/1 ml savon (uniodose) Uniwash 10 x 10 ml 75 mg/1 ml sol. cut. Dermique 10 x 5 ml 100 mg/1 ml 1 x 50 ml 100 mg/1 ml 1 x 125 ml 100 mg/1 ml compresse impr. Tulle 5 x (10 x 10 cm) 10 x (10 x 10 cm) povidone iodée 50 mg/1 ml éthanol 0,691 ml/1 ml sol. cut. (alc.) Hydroalcooolique 40 x 10 ml 1 x 125 ml		7,30 € 9,14 € 7,82 € 11,23 € 8,68 € 6,05 € 5,00 € 5,96 € 8,10 € 13,15 € [34 €] 6,72 €	
	U.H.		
ISO-BETADINE (Meda Pharma)			
povidone iodée sol. cut. Dermique 1 x 125 ml 100 mg/1 ml (importation parallèle)			5,96 €
Tosylchloramide			
CHLORAMINE PURA (Sanofi Belgium)			
tosylchloramide, sodium sol. (compr.) cut./vag. (séc.) 60 x 250 mg			4,35 €
CHLORASEPTINE (Sterop)			
tosylchloramide, sodium sol. (compr.) i.vésic./cut./vag. 60 x 250 mg			4,42 €
CHLORONGUENT (Sterop)			
tosylchloramide, sodium pommade 40 g 15 mg/1 g			9,72 €
CLONAZONE (Lagepha)			
tosylchloramide, sodium sol. (pdr) cut. 20 g sol. (compr.) cut. 60 x 250 mg			5,27 € 5,27 €
Peroxyde d'hydrogène			
CONFOSEPT EAU OXYGÉNÉE (Conforma)			
peroxyde d'hydrogène sol. cut. 120 ml 3 %			5,68 €
Associations diverses			
CETAVLEX (Truvion)			
cétrimonium, bromure 5 mg/1 g chlorhexidine, digluconate 1 mg/1 g crème 60 g			5,29 €
HACDIL-S (Mölnlycke)			
cétrimide 5 mg/1 ml chlorhexidine, digluconate 0,5 mg/1 ml sol. (uniodose) cut. 10 x 15 ml 240 x 15 ml 120 x 50 ml			8,57 € 123,62 € 169,20 €
HOSPAQ (Qualiphar)			
cétrimide 5 mg/1 ml chlorhexidine, digluconate 0,5 mg/1 ml sol. cut. 125 ml 250 ml			6,01 € 8,01 €
STERILLIUM (Filter Service)			
isopropanol 450 mg/1 g propranol 300 mg/1 g mécétonium, éthylsulfate 2 mg/1 g sol. cut. (alc.) 100 ml	U.H.	[2 €]	
15.1.2. Antibiotiques et sulfamidés			
La clindamycine et l'érythromycine à usage topique sont reprises avec les médicaments de l'acné (voir 15.5.). La sulfacétamide n'est plus disponible depuis janvier 2020.			

Positionnement

– Des antibiotiques ou des sulfamidés sont fréquemment appliqués à tort alors que des antiseptiques pourraient suffire. L'application locale d'antibiotiques peut en effet entraîner le développement de résistances, un retard de cicatrisation et des réactions allergiques. Ils ne doivent certainement pas être utilisés en prophylaxie.

– Dans le soin des brûlures, l'utilisation de la sulfadiazine argentine (seule ou en association) en prévention des infections, n'est plus recommandée, en raison d'indices d'un retard de cicatrisation en cas d'usage prolongé.

– Il faut éviter d'utiliser en application locale les antibiotiques pouvant aussi être employés par voie générale.

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2019)

- Décontamination des porteurs de SARM dans les établissements de santé: mupirocine 2%.

- Impétigo en cas de lésions limitées [voir également *Folia de novembre 2018*]:

- Premier choix: acide fusidique 2%.

- Chez un porteur connu de SARM: mupirocine 2%.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement des dermatoses infectées.

– Mupirocine: éradication chez les patients porteurs de *Staphylococcus aureus*, en particulier les souches métilcillino-résistantes (MRSA), dans les hôpitaux et autres institutions de soins.

– Sulfadiazine argentine: prévention et traitement des infections dans les brûlures (voir remarque dans la rubrique «Positionnement»).

Contre-indications

– Pour quelques spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

– Sulfadiazine argentine: déficit en G6PD.

Effets indésirables

– Dermite de contact allergique, en particulier chez les patients souffrant d'ulcères de jambe et de dermatite de stase chronique, plus fréquente avec la bacitracine; moins fréquemment aussi avec la polymyxine B, l'acide fusidique et l'oxytétracycline.

– La sulfadiazine argentine et la mupirocine n'entraînent que rarement une dermatite de contact allergique.

Précautions particulières

– Une hypersensibilité croisée peut poser des problèmes avec les antibio-

tiques chimiquement apparentés employés par voie systémique.

15.1.2.1. Antibiotiques

Acide fusidique

Posol. impétigo: 2 à 4 applications p.j. pendant 7 jours

AFFUSINE (Will-Pharma)

acide fusidique		
crème		
15 g 20 mg/1 g		8,25 €
30 g 20 mg/1 g		14,95 €

FUCIDIN (Leo)

acide fusidique		
crème		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €

fusidate, sodium		
pommade		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €

FUCIDIN (Impexco)

acide fusidique		
crème		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €

fusidate, sodium		
pommade		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €
(importation parallèle)		

FUSIDINE TEVA (Teva)

acide fusidique		
crème		
15 g 20 mg/1 g		7,60 €

Mupirocine

Posol. décontamination des porteurs de SARM dans les établissements de santé, impétigo chez un porteur connu de SARM: 3 applications p.j. pendant 7 jours

BACTROBAN (GSK)

mupirocine (calcium)		
pommade		
15 g 20 mg/1 g	R/	9,43 €
pommade nas.		
3 g 20 mg/1 g	R/	13,15 €

Associations d'antibiotiques

NEOBACITRACINE (BePharBel)

bacitracine 500 UI/1 g		
polymyxine B, sulfate 10.000 UI/1 g		
pommade		
20 g		8,75 €

TERRAMYCINE + POLYMYXINE B (Pfizer)

oxytétracycline (chlorhydrate) 30 mg/1 g		
polymyxine B 10.000 UI/1 g		
pommade		
15 g		7,24 €

15.1.2.2. Sulfamidés

Sulfacétamide

La spécialité Antebor® n'est plus commercialisée depuis janvier 2020.

Sulfadiazine

FLAMMAZINE (Biocodex)

sulfadiazine, argent crème		
50 g 10 mg/1 g		11,95 €
500 g 10 mg/1 g	h	24,36 €

SULFASIL (Purna)

sulfadiazine, argent crème		
50 g 10 mg/1 g		5,85 €

Associations à base de sulfamidés

FLAMMACERIUM (Biocodex)

sulfadiazine, argent 10 mg/1 g cérium, nitrate 22 mg/1 g crème		
500 g	R/h	27,00 €

15.1.3. Antimycosiques

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Dermatomycoses».

– Dans les infections mycosiques superficielles, un traitement local donne généralement un résultat satisfaisant et constitue le premier choix. Un traitement oral n'est pas plus efficace, et entraîne davantage d'effets indésirables. Pour le traitement des tinea pedis, corporis et cruris (dermatophytoses), les dérivés azoliques et les allylamines (terbinafine) sont efficaces. Etant donné que leur efficacité est comparable, il n'y a pas de traitement de premier choix. Pour les infections à candida (intertrigo, tinea manus), les dérivés azoliques sont plus efficaces.

– Dans l'érythrasma dû à *Corynebacterium*, un traitement local par un dérivé azolique est le premier choix. En cas d'inefficacité, l'acide fusidique ou l'érythromycine par voie locale peut être utilisé(e). Lorsqu'un traitement oral est nécessaire, la clarithromycine est utilisée.

– Dans le *pityriasis versicolor* et comme adjuvant dans le traitement de la séborrhée du cuir chevelu avec présence de la levure *pityrosporum* (syn. *malassezia*), le sulfure de sélénium, le ciclopirox et le kétoconazole sont utilisés.

– Les mycoses des ongles nécessitent généralement un antifongique par voie systémique (voir 11.2.). En cas d'onychomycose de la partie distale de l'ongle ou en cas de contre-indication pour les produits à usage systémique,

un vernis à ongles à base de ciclopirox [voir *Folia de janvier 2019*] ou d'amorolfine (usage moins documenté) peut être utilisé ; un limage régulier de l'ongle est nécessaire. L'efficacité est plus limitée qu'avec un traitement oral.

– Dans les dermatomycoses étendues et en particulier en cas de tinea capitis, un antimycosique par voie systémique est souvent associé au traitement local (voir 11.2.).

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2019)

• Si les mesures d'hygiène locales et éventuellement de séchage ne sont pas suffisantes en cas d' :

- infections à Candida (dermatite des langes, intertrigo): isoconazole 1% ;
- infections à dermatophytes (tinea pedis, corporis, cruris): terbinafine 1% ou isoconazole 1%.

• Onychomycoses (voir 11.2.3.): la BAPCOC opte pour un traitement systémique comme premier choix et comme alternative (mais moins efficace) pour un traitement local au ciclopirox.

Effets indésirables

– Dermatite de contact allergique, rarement irritation cutanée.

– Sulfure de sélénium: irritation cutanée, conjonctivite et éventuellement kératite en cas de contact avec les yeux, chute réversible des cheveux, cheveux et cuir chevelu gras.

Interactions

– Miconazole: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K, rarement en cas d'administration par voie locale.

Précautions particulières

– Sulfure de sélénium: un contact prolongé avec la peau peut provoquer une brûlure. Il est recommandé de rincer abondamment après application. L'ingestion orale accidentelle peut provoquer une intoxication grave avec atteinte hépatique, lésions tubulaires rénales et anémie.

Amorolfine

Posol. onychomycoses: appliquer le vernis à ongles 1 ou 2 fois par semaine (après avoir limé l'ongle)

AMOROLFINE SCHOLLMEDICAL
(Reckitt Benckiser)

amorolfine (chlorhydrate) verniss à ongles médic. 2,5 ml 50 mg/1 ml		23,83 €
---	--	---------

AMOROLFINE TEVA (Teva)

amorolfine (chlorhydrate) verniss à ongles médic. 5 ml 50 mg/1 ml	R/	34,49 €
---	----	---------

CURANAIL (<i>Galderma</i>) amorolfine (chlorhydrate) verniss à ongles médic. 2,5 ml 50 mg/1 ml		28,90 €		TRAVOGEN (<i>Bayer</i>) isoconazole, nitrate crème 20 g 10 mg/1 g	b O	6,88 €
LOCERYL (<i>Galderma</i>) amorolfine (chlorhydrate) verniss à ongles médic. 5 ml 50 mg/1 ml	R/	43,11 €		Sulfure de sélénium SELSUN (<i>Sanofi Belgium</i>) sélénium, sulfure shampooing 120 ml 25 mg/1 ml		9,00 €
Ciclopirox	<i>Posol.</i> onychomycoses: application quotidienne, pendant 3 à 6 mois (ongles des mains) ou 6 à 12 mois (ongles des pieds)			Terbinafine	<i>Posol.</i> tinea (pedis, corporis, cruris): 1 application p.j. pendant 1 semaine	
MYCONAIL (<i>Laboratoire Bailleul-Biorga</i>) ciclopirox verniss à ongles médic. 6,6 ml 80 mg/1 g		34,00 €		LAMISIL (<i>GSK</i>) terbinafine, chlorhydrate crème 15 g 10 mg/1 g		10,45 €
MYCOSTEN (<i>Pierre Fabre</i>) ciclopirox, olamine crème 30 g 10 mg/1 g		6,50 €		terbinafine gel Dergel 15 g 10 mg/1 g		10,93 €
ciclopirox verniss à ongles médic. 3 ml 80 mg/1 g		21,21 €		terbinafine (chlorhydrate) sol. cut. Once 4 g 10 mg/1 g		14,55 €
Dérivés azoliques	<i>Posol.</i> infections à Candida, dermatophytoses (tinea pedis, corporis, cruris): 1 à 2 applications quotidiennes pendant 1 à 2 semaines			TERBINAFINE EG (<i>EG</i>) terbinafine, chlorhydrate crème 15 g 10 mg/1 g		8,67 €
CANESTENE DERM (<i>Bayer</i>) bifonazole crème 15 g 10 mg/1 g		10,39 €		TERBINAFINE MYLAN (<i>Mylan</i>) terbinafine, chlorhydrate crème 15 g 10 mg/1 g 30 g 10 mg/1 g		7,55 € 15,10 €
CANESTENE INTIM (<i>Bayer</i>) clotrimazole crème 20 g 10 mg/1 g		9,10 €		Associations DAKTOZIN (<i>Johnson & Johnson Consumer</i>) miconazole, nitrate 2,5 mg/1 g zinc oxyde 150 mg/1 g pâte cut. 90 g		9,28 € (dans la dermatite des longues due à Candida albicans)
DAKTARIN (<i>Johnson & Johnson Consumer</i>) miconazole, nitrate crème 30 g 20 mg/1 g		8,34 €		5.1.1.4. Antiviraux		
poudre cut.	b O	6,68 €		Positionnement		
20 g 20 mg/1 g poudre spray cut. 8 g 20 mg/1 g		10,47 €		– Voir <i>Folia de septembre 2008</i> .		
miconazole sol. cut. Teinture 30 ml 20 mg/1 ml		8,06 €		– L'efficacité des traitements topiques antiviraux n'est pas bien établie.		
MYK-1 (<i>Will-Pharma</i>) sulconazole, nitrate crème 30 g 10 mg/1 g	R/b O	7,80 €		– Les antiviraux sont utilisés localement entre autres dans les infections de la peau et des lèvres dues à l' <i>Herpes simplex</i> . Lors d'une poussée d'herpès labial, un tel traitement, même précoce, n'a que peu d'intérêt et n'influence pas l'incidence des récurrences ultérieures.		
sol. cut. 20 ml 10 mg/1 g	R/	4,79 €		Dans l'herpès génital, un traitement antiviral local est déconseillé. En ce qui concerne le traitement antiviral par voie systémique dans les infections à <i>Herpes simplex</i> , voir 11.4.1.		
NIZORAL (<i>EG</i>) kétoconazole shampooing 100 ml 20 mg/1 g		12,99 €		– L'association d'héparine et de zinc est utilisée, sans preuve d'efficacité,		

dans le traitement précoce des infections à *Herpes simplex*.

– **Indications en pratique ambulatoire (BAPCOC 2019)**

- Herpès labial: la place est très limitée. Choix: aciclovir 5%.

Effets indésirables

– Réactions allergiques, souvent dues aux excipients (rare).

Aciclovir

Posol. herpès labial: appliquer toutes les 4 heures, pendant 4 à 10 jours

ACICLOVIR EG (EG)

aciclovir crème 15 g 50 mg/1 g	R/	38,70 €
crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		7,90 €

ACICLOVIR TEVA (Teva)

aciclovir crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		6,96 €
--	--	--------

VIRATOP (Aurobindo)

aciclovir crème 3 g 50 mg/1 g		11,84 €
-------------------------------------	--	---------

ZOVIRAX (GSK)

aciclovir crème 10 g 50 mg/1 g	R/	29,80 €
crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		9,10 €

Docosanol

ERAZABAN (Cophana)

docosanol crème 2 g 100 mg/1 g		8,90 €
--------------------------------------	--	--------

Penciclovir

VECTAVIR (Omega)

penciclovir crème Labialis 2 g 10 mg/1 g		9,07 €
--	--	--------

Associations

LIPACTIN (Widmer)

héparine, sodium 175 UI/1 g zinc, sulfate 5 mg/1 g gel 3 g		7,90 €
---	--	--------

15.1.5. Médicaments contre la pédiculose

Positionnement

– Voir *Folia de février 2011*.
– Depuis novembre 2018, il n'existe plus de traitements enregistrés comme médicaments dans la pédiculose. Les

options thérapeutiques disponibles sont la «méthode du peigne mouillé» et la diméticone.

– Peigner systématiquement les cheveux mouillés avec un peigne à poux, en utilisant un démêlant, à raison de deux séances par semaine pendant deux semaines (la «méthode du peigne mouillé», voir <https://cdn.klasse.be/wp/wp-content/uploads/2015/06/Natkamtest-luizen-Frans.pdf>), est une alternative efficace à l'utilisation de pédiculicides; la «méthode du peigne mouillé» peut aussi être utile lorsqu'une résistance aux pédiculicides est suspectée.
– La diméticone formerait un film asphyxiant autour du pou lors de l'application locale; elle n'est pas enregistrée comme médicament en Belgique. L'efficacité a été démontrée dans quelques études contrôlées. Le produit n'est pas toxique et n'est pas susceptible de provoquer des résistances.

– La lotion de perméthrine à 1% et la lotion de malathion à 0,5% sont des traitements médicamenteux efficaces, mais ont été retirés du marché à cause du risque de réactions allergiques locales et systémiques et d'induction de résistances. Ces lotions peuvent encore être prescrites en préparation magistrale mais la balance bénéfice-risque est négative.

– L'usage préventif de médicaments contre la pédiculose n'a aucun sens.

15.1.6. Médicaments contre la gale

Positionnement

– Voir *Folia d'avril 2015*.

– La crème de perméthrine à 5% est le traitement le plus efficace. Le benzoate de benzyle à 25% (en préparation magistrale) peut aussi être utilisé, mais il est moins efficace et plus irritant.

– L'ivermectine par voie orale (dose unique 0,2 mg/kg, à répéter après une semaine) est parfois utilisée mais n'est pas disponible en Belgique. Elle a une activité prouvée et est probablement aussi efficace que la crème de perméthrine. La gale ne figure pas parmi les indications dans le RCP de l'ivermectine à usage local (voir 15.6.).

– **Traitement local (BAPCOC 2019)**

- Un traitement est indispensable et la préférence va à un traitement local.
- Premier choix: perméthrine 5% crème (spécialité ou préparation magistrale: crème hydrophile à 5% de perméthrine FTM).
- Alternatives: ivermectine 1% local (off-label); ivermectine oral (pas disponible en Belgique); benzoate de

benzyle 25% émulsion (préparation magistrale).

Contre-indications

– Peau lésée ou surinfectée.

Effets indésirables

– Irritation cutanée, surtout avec le benzyle benzoate.

Précautions particulières

– Le contact avec les yeux doit être évité.

– Malgré un traitement efficace, des démangeaisons peuvent subsister pendant plusieurs semaines et les lésions ne disparaissent que lentement; le patient doit en être averti afin d'éviter un nouvel emploi inutile de ces médicaments. Les démangeaisons peuvent être traitées avec une crème hydratante, des préparations à base de menthol ou des antihistaminiques par voie orale. Des corticostéroïdes locaux ne peuvent être utilisés que lorsque la gale n'est plus active.

Administration et posologie

– Enduire tout le corps de crème (du bord de la mâchoire jusqu'aux pieds) et laver après 8 à 12 heures. Chez les jeunes enfants et les personnes âgées, la crème doit également être appliquée sur le visage, le cuir chevelu et le cou.

– Bien qu'un seul traitement avec la crème à 5% de perméthrine (en spécialité ou en magistrale: «Crème hydrophile à 5% de perméthrine FTM») soit suffisant dans de nombreux cas, un deuxième traitement une semaine plus tard est de plus en plus recommandé, en particulier en cas d'infection persistante ou de doutes sur une application correcte.

– Le benzyle benzoate (en magistrale: «Emulsion à 25% de benzyle benzoate FTM») doit être appliqué pendant au moins 3 jours consécutifs.

– Après chaque traitement local, il convient de laver les vêtements et les draps.

– Après le traitement causal, un corticostéroïde à usage local est parfois ajouté en cas de réactions d'irritation.

Perméthrine

Posol. 1 application pendant 8 heures, à répéter éventuellement après 1 à 2 semaines

ZALVOR (GSK)

perméthrine
crème
30 g 50 mg/1 g

R/b O 14,49 €

15.2. CORTICOSTÉROÏDES

Positionnement

– Les corticostéroïdes en application cutanée ont une place dans le traitement d'affections inflammatoires cutanées telles que l'eczéma, ou le lichen plan, et dans le traitement d'affections prolifératives telles que le psoriasis, le traitement d'affections auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé et le traitement d'affections malignes au stade précoce telles que le *mycosis fongoïde*.

– L'indication d'un traitement local par des corticostéroïdes doit être correctement évaluée. La puissance du corticostéroïde doit être adaptée au degré de sévérité de l'affection et à sa localisation. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Ceci est d'autant plus important lorsque des préparations (très) puissantes sont utilisées. Il faut éviter d'appliquer des corticostéroïdes puissants sur le visage et chez le jeune enfant.

– Lors du premier traitement, on opte pour le corticostéroïde le moins puissant jugé efficace contre les symptômes. En cas de contrôle insuffisant de l'affection ou de récurrence rapide, on passe à une préparation plus puissante. En cas de symptômes graves ou persistants, il peut être utile de traiter pendant quelques jours avec une préparation (très) puissante, puis de la réduire progressivement pour passer à une préparation moins puissante.

– Une seule application par jour est généralement suffisante.

Contre-indications

– Infections cutanées bactériennes, virales ou mycosiques non traitées.

– Acné rosacée et dermatite périorale.

– Psoriasis étendu.

Effets indésirables

– Les effets indésirables systémiques (voir 5.4.) et locaux dépendent de la concentration en corticostéroïde et de la puissance de celui-ci, du véhicule (une pommade est en général plus puissante qu'une crème ou une lotion), de la durée du traitement et de l'état de la peau mais aussi de la nature de l'affection cutanée traitée, de sa localisation et de son étendue, et de l'âge du patient.

– Atrophie cutanée, vergetures, télangiectasies, infections, cicatrisation retardée, hypertrichose, dermatite périorale, altération pigmentaire: surtout après une application prolongée.

– Réactions allergiques et réactions allergiques croisées possibles, plus

fréquentes avec les esters de l'hydrocortisone et de la méthylprednisolone. En cas de réponse insuffisante, il faut toujours envisager la possibilité d'une dermatite de contact allergique induite par le corticostéroïde lui-même ou un excipient. Il faut aussi penser à une mauvaise observance, voire à une corticophobie.

– Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, surtout chez le nourrisson ou en cas d'utilisation prolongée et sur une surface très étendue.
– Un syndrome de Cushing iatrogène est possible (rare).
– L'arrêt brutal d'un traitement prolongé, en particulier après l'utilisation de préparations (très) puissantes, peut exposer à un effet rebond local. Cela peut entraîner une dépendance aux corticostéroïdes. Il est recommandé de réduire progressivement le traitement en diminuant la fréquence des applications, ou de passer éventuellement à une préparation moins puissante.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.4.

– Insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né et faible poids de naissance, surtout lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations puissantes et très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces.

Précautions particulières

– L'absorption des corticostéroïdes est particulièrement importante au niveau du visage et des plis cutanés, sur une peau lésée et sous un pansement occlusif. Afin de limiter les effets indésirables systémiques, il faut tenir compte de ces facteurs ainsi que de l'âge du patient; l'absorption est par exemple plus élevée chez les enfants et les personnes âgées.

– Bien se laver les mains après l'application pour éviter un contact involontaire avec le visage (risque de dermatite périorale et d'acné rosacée).

– Les corticostéroïdes peuvent modifier l'apparence des lésions cutanées et rendre dès lors le diagnostic plus difficile.

Note

Les préparations disponibles sont classées ici en quatre catégories en fonction de leur puissance, qui dépend de la nature de la molécule, de la concentration en principe actif et du véhicule utilisé. Au sein de chaque catégorie, il

faut tenir compte du fait que les pommades sont en général plus puissantes que les crèmes ou les lotions. Les différentes classes restent cependant difficiles à délimiter, en particulier dans le cas de l'acétonide de triamcinolone et du butyrate d'hydrocortisone.

15.2.1. Préparations très puissantes

<i>CLOBEX (Galderma)</i> ④			
clobétasol, propionate			
shampooing			
125 ml 0,5 mg/1 g	R/b	○	20,51 €
<i>DERMOVATE (GSK)</i> ④			
clobétasol, propionate			
crème			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,48 €
pommade			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,48 €
sol. cut.			
30 ml 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,48 €
<i>DIPROSONE (MSD)</i> ④			
bétaméthasone (dipropionate)			
crème			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,00 €
pommade			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,00 €
sol. cut.			
30 ml 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,00 €

15.2.2. Préparations puissantes

<i>ADVANTAN (Bayer)</i> ④			
méthylprednisolone, acéponate			
crème			
15 g 1 mg/1 g	R/b	○	6,51 €
<i>BETNELAN V (GSK)</i> ④			
bétaméthasone (valérate)			
pommade			
30 g 1 mg/1 g	R/b	○	7,07 €
sol. cut.			
30 ml 1 mg/1 g	R/b	○	7,07 €
<i>ELOCOM (MSD)</i> ④			
mométasone, furoate			
crème			
20 g 1 mg/1 g	R/b	○	6,94 €
100 g 1 mg/1 g	R/b	○	13,50 €
pommade			
20 g 1 mg/1 g	R/b	○	6,94 €
100 g 1 mg/1 g	R/b	○	13,50 €
sol. cut.			
100 ml 1 mg/1 g	R/b	○	13,50 €
<i>LOCOID (Leo)</i> ④			
hydrocortisone, butyrate			
crème Lipocrème			
30 g 1 mg/1 g	R/b	⊕	6,72 €
émuls. cut. Crelo			
100 g 1 mg/1 g	R/b	⊕	9,86 €

15.2.3. Préparations moyenne-puissantes

<i>DELPHI (BePharBel)</i> ④			
triamcinolone, acétonide			
crème			
30 g 1 mg/1 g	b	○	10,59 €

LOCACORTENE (Amdipharm) ④
flumétasone, pivalate
pommade
30 g 0,2 mg/1 g R/b O 10,12 €

15.2.4. Préparations peu puissantes

CREMICORT-H (EG) ④
hydrocortisone
crème
20 g 10 mg/1 g 7,99 €

IRRICREM (Conforma) ④
hydrocortisone, acétate
crème
30 g 10 mg/1 g 7,95 €

PANNOCORT (Pannoc Chemie) ④
hydrocortisone, acétate
crème
30 g 10 mg/1 g 9,87 €

15.2.5. Associations avec des corticostéroïdes

Positionnement

– Dans beaucoup de préparations, des corticostéroïdes sont associés à des substances telles que des antiseptiques, des antibiotiques, des antimycosiques. Ces associations sont déconseillées: elles ne donnent pas de meilleurs résultats, elles compliquent le diagnostic et peuvent provoquer des réactions allergiques.

– Les associations de corticostéroïdes et d'antimycosiques peuvent éventuellement être utilisées dans les infections inflammatoires manifestes. Par ailleurs, l'effet anti-inflammatoire du corticostéroïde peut faire croire à une guérison alors que l'infection mycosique n'est pas éliminée. L'utilisation des deux produits séparément plutôt que de leur association fixe permet une plus grande flexibilité de traitement.

– Les associations de corticostéroïdes et d'acide salicylique ou de calcipotriol sont utilisées dans le traitement du psoriasis (voir 15.7.).

Contre-indications

– Voir 15.2.

Effets indésirables

– Ceux des différents constituants.

Corticostéroïdes + antibiotiques

FUCICORT (Leo) ④
acide fusidique 20 mg/1 g
bétaméthasone (valérate) 1 mg/1 g
crème Lipid
15 g R/ 15,32 €
30 g R/ 21,96 €

FUCIDIN HYDROCORTISONE (Leo) ④
acide fusidique 20 mg/1 g
hydrocortisone, acétate 10 mg/1 g
crème
15 g R/ 8,80 €

TERRA-CORTRIL (Pfizer) ④
hydrocortisone 10 mg/1 g
oxytétracycline (chlorhydrate) 30 mg/1 g
pommade
15 g R/ 10,77 €

Corticostéroïdes + antimycosiques

DAKTACORT (Johnson & Johnson Consumer) ④
miconazole, nitrate 20 mg/1 g
hydrocortisone 10 mg/1 g
crème
30 g b ⊖ 8,26 €

LOTRIDERM (MSD) ④
bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g
clotrimazole 10 mg/1 g
crème
30 g R/b O 8,75 €

TRAVOCORT (Bayer) ④
diflucortolone, valérate 1 mg/1 g
isokonazole, nitrate 10 mg/1 g
crème
15 g R/b O 7,11 €

15.3. ANTIPRURIGINEUX

Positionnement

– L'efficacité des préparations locales contenant un antihistaminique H₁ est souvent douteuse, et il existe un risque élevé de réactions allergiques. L'utilisation de ces produits est déconseillée. Certains antihistaminiques à usage topique (p.ex. le dimétindène) ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont donc pas mentionnés ici. Il n'existe plus d'association à base d'antihistaminique et d'anesthésique depuis avril 2019.

– Les corticostéroïdes à usage local (voir 15.2.) sont utilisés pour traiter les démangeaisons dues à des maladies inflammatoires de la peau. Ils n'ont pas de place dans les démangeaisons dues à une autre cause ou sans cause apparente.

Contre-indications

– Dermatite.

Effets indésirables

– Réactions allergiques.
– Réactions phototoxiques en cas d'exposition au soleil (rare).

**Antihistaminiques H₁
(diphenhydramine)**

<i>R CALM (Vernedia)</i>	
diphenhydramine, chlorhydrate émuls. cut.	
90 g 20 mg/1 g	9,75 €

<i>REPARIL GEL (Meda Pharma)</i>	
aescine 10 mg/1 g	
salicylate, diéthylamine 50 mg/1 g	
gel	
40 g	7,46 €
100 g	14,87 €

<i>VASELINE CAMPHRÉE (Sterop)</i>	
camphre	
pommade	
20 g 100 mg/1 g	4,42 €

**15.4. MÉDICAMENTS DES
TRAUMATISMES ET DES
AFFECTIONS VEINEUSES****Positionnement**

– Ces préparations sont proposées dans le traitement de la thrombophlébite superficielle, des contusions, des entorses et des extravasations sanguines. Leur efficacité n'est pas prouvée.

Effets indésirables

– Réactions allergiques: entre autres à la térébenthine et à des extraits de plantes tels que l'arnica, l'échinacée, le calendula et la camomille.
– Le camphre peut provoquer des intoxications graves, voire mortelles, en cas d'ingestion orale accidentelle (enfants).

<i>ALGIS-SPRAY (Qualiphar)</i>	
camphre 59 mg/1 g	
menthol 35,4 mg/1 g	
térébenthine (huile essentielle) 59 mg/1 g	
sol. spray cut.	
150 ml	11,70 €
(réactions allergiques fréquentes)	

<i>A.VOGEL ARNICAFORCEMED (A.Vogel)</i>	
Arnica montana (teinture)	
gel Forte	
100 ml 500 mg/1 g	14,94 €

<i>HIRUDOÏD (Neocare)</i>	
mucopolysaccharide, polysulfate	
crème	
50 g 3 mg/1 g	10,60 €
100 g 3 mg/1 g	16,35 €
gel	
50 g 3 mg/1 g	10,60 €
100 g 3 mg/1 g	16,35 €

<i>KAMILLOSAN (Meda Pharma)</i>	
Chamomilla recutita (extrait éthanolique)	
crème	
40 g	8,13 €

<i>NESTOSYL (Pharmacobel)</i>	
chlorhexidine, chlorhydrate 10 mg/1 g	
pramocaine, chlorhydrate 10 mg/1 g	
zinc oxyde 100 mg/1 g	
pommade	
30 g	5,71 €

<i>ONGUENT CAMPHRÉ (Sterop)</i>	
camphre	
pommade	
20 g 200 mg/1 g	4,42 €

15.5. ACNÉ**Positionnement**

– Voir *Folia de juillet 2005*.

– Traitement local

• Dans les *formes légères* de l'acné (présence de comédons, absence de lésions inflammatoires):

- Le peroxyde de benzoyle, appliqué localement 1 à 2 fois par jour, constitue le traitement de premier choix. Il ne provoquerait pas de résistance bactérienne. La concentration à 5% est aussi efficace que celle à 10%, et provoque moins d'irritation.

- Les dérivés de la vitamine A, l'adapène, la trétinoïne ou le trifarotène, sont une alternative au peroxyde de benzoyle, mais provoquent plus d'effets indésirables.

- L'acide azélaïque exerce un effet comédolytique ainsi qu'un effet contre *Propionibacterium acnes*. Il est moins efficace et agit plus lentement (4 semaines) que les dérivés de la vitamine A, mais provoque moins d'irritation cutanée.

• Dans les *formes légères à modérées* d'acné papulopustuleuse, un traitement antimicrobien local est recommandé comme premier choix, toujours associé à un traitement local non antibiotique. **Traitement antimicrobien local (BAPCOC 2019):**

- Premier choix: clindamycine 1% (posologie: 1 application par jour, pendant minimum 6 semaines jusqu'à maximum 4 mois).

- Alternative (mais moins efficace en raison du développement de résistances): érythromycine 2% (préparation magistrale; posologie: 1 application par jour, pendant minimum 6 semaines jusqu'à maximum 4 mois).

• Dans les *formes sévères* d'acné papulopustuleuse, un traitement antibiotique oral est ajouté au traitement local non antibiotique.

– Traitement systémique

• **Traitement antimicrobien systémique (BAPCOC 2019):** en cas d'acné papulo-pustuleuse sévère

(toujours combiné avec un traitement non antibiotique local). Premier choix: azithromycine (voir 11.1.2.2.) ou doxycycline (voir 11.1.3.).

- On utilise de moins en moins la minocycline en raison de son hépatotoxicité, de réactions phototoxiques et de réactions auto-immunes (p.ex. réactions de type lupique).

- Isotrétinoïne: formes graves et rebelles d'acné nodulokystique et autres formes d'acné résistantes aux traitements classiques; dans ce cas, le traitement ne doit pas être associé à un traitement local. Elle est aussi utilisée dans un certain nombre de dermatoses génétiques rares.

- Les associations estroprogestatives contraceptives ont un effet bénéfique sur l'acné légère à modérée. L'association fixe de cyprotérone et d'éthinylestradiol est proposée dans l'acné androgénique résistante au traitement; il existe cependant peu de preuves que cette association soit plus efficace dans l'acné que les contraceptifs classiques, et elle présente nettement plus d'effets indésirables et de contre-indications (voir 5.3.5.).

Grossesse et allaitement

– Le traitement de l'acné chez les filles et les femmes en âge de procréer ou pendant la grossesse nécessite une prudence particulière. **La doxycycline et les autres tétracyclines (voir 11.1.3.), et l'isotrétinoïne (voir 15.5.5.) sont contre-indiquées pendant la grossesse.** L'utilisation de l'adapalène, de la trétinoïne et du trifarotène est déconseillée par prudence (voir 15.5.4.).

15.5.1. Benzoyle peroxyde

Positionnement

– Voir 15.5.

Effets indésirables

– Irritation cutanée (fréquent) et dermatite de contact allergique (rare), décoloration des textiles.

BENZAC (Galderma)

benzoyle peroxyde	
gel	
40 g 50 mg/1 ml	10,11 €
40 g 100 mg/1 ml	10,75 €
susp. cut. Wash	
100 g 50 mg/1 ml	13,19 €

PANGEL (Pannoc Chemie)

benzoyle peroxyde	
gel	
30 g 50 mg/1 g	6,01 €
60 g 50 mg/1 g	10,59 €
30 g 100 mg/1 g	6,21 €
60 g 100 mg/1 g	11,03 €

15.5.2. Antibiotiques à usage local

Positionnement

– Voir 15.5.

Effets indésirables

– Réactions allergiques (rare), plus fréquentes en cas d'association avec l'adapalène.

Clindamycine

Posol. acné: 1 application p.j., pendant minimum 6 semaines jusqu'à max. 4 mois

ZINDACLIN (Pharma Logistics)

clindamycine (phosphate)		
gel		
30 g 10 mg/1 g	R/	17,31 €

Érythromycine

ERYCINE (Laboratoire Bailleul)

érythromycine		
sol. cut.		
100 ml 40 mg/1 ml		20,00 €

INDERM (EG)

érythromycine		
sol. cut. Lotion		
50 ml 10 mg/1 ml		18,10 €

ZINERYT (Leo)

érythromycine 40 mg/1 ml		
zinc, acétate 12 mg/1 ml		
sol. (pdr + solv.) cut.		
30 ml		19,42 €

15.5.3. Acide azélaïque

Positionnement

– Voir 15.5.

– L'acide azélaïque est, en plus de son usage dans l'acné, parfois utilisé en cas de mélasma, dont il neutralise l'hyperpigmentation, et en cas de rosacée, dont il diminuerait la rougeur et la composante inflammatoire (ces indications ne sont pas mentionnées dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

– Acné vulgaire.

Effets indésirables

– Réactions locales telles qu'érythème, desquamation, démangeaisons et sensation de brûlure, surtout les premières semaines.

– Réactions allergiques (rare).

– Photosensibilisation et hypopigmentation (rare).

SKINOREN (Bayer)

acide azélaïque		
crème		
30 g 200 mg/1 g	R/	16,14 €

15.5.4. Rétinoïdes à usage local

L'adapalène et le trifarotène sont, comme la trétinoïne, des composés de type rétinol. La trétinoïne n'est disponible en spécialité qu'en association avec la clindamycine (voir 15.5.6.); elle peut aussi être prescrite en magistrale, p.ex. sous forme de «Crème hydrophile à 0,05% de trétinoïne FTM».

Positionnement

– Voir 15.5.

Contre-indications

– Acné grave très étendue.
– Trétinoïne: également antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau; rosacée; dermatite périorale.

Effets indésirables

– Irritation et sécheresse cutanée, dermatite. Les crèmes sont moins irritantes que les solutions alcooliques ou les gels.
– Trétinoïne et trifarotène: aussi photosensibilisation et rarement modification de la pigmentation de la peau.

Grossesse et allaitement

– Bien que l'absorption soit faible et que les risques pour le fœtus soient probablement minimes, il est déconseillé par mesure de précaution d'utiliser ou de manipuler (p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale) l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène pendant le premier trimestre de la grossesse [voir *Folia de février 2019*].

Précautions particulières

– Lors d'un traitement par l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène, une amélioration n'apparaît qu'après deux ou plusieurs mois; en début de traitement, une aggravation des lésions acnéiques peut même se produire.
– En cas d'une exposition au soleil lors d'un traitement par l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène, l'utilisation d'une protection solaire est conseillée. L'utilisation d'une crème hydratante est recommandée dès le début du traitement par trifarotène.

AKLIEF (Galderma) ▼

trifarotène crème (pompe) 75 g 50 µg/1 g	RV/	42,00 €
--	-----	---------

DIFFERIN (Galderma)

adapalène crème 60 g 1 mg/1 g	RV/	24,00 €
gel 60 g 1 mg/1 g	RV/	24,00 €

15.5.5. Isotrétinoïne

Positionnement

– Voir 15.5.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Hypervitaminose A, hyperlipidémie sévère.
– Utilisation concomitante de tétracyclines (risque d'hypertension intracrânienne).
– Allergie au soja ou aux arachides.
– Insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

– Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, phototoxicité.
– Élévation des transaminases, atteinte hépatique, pancréatite aiguë.
– Hypertriglycéridémie.
– Douleurs musculo-squelettiques diffuses, hyperostose (rare).
– Troubles psychiatriques (entre autres dépression et rarement tendances suicidaires, sans preuve de lien de causalité) [voir *Folia de février 2019*].
– Conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire (fréquent), troubles visuels (rare).
– Hypertension intracrânienne bénigne.
– Bronchospasme.

Grossesse et allaitement

– **L'isotrétinoïne est hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central). L'isotrétinoïne ne peut pas être utilisée chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies, incluant notamment des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois après la fin du traitement) [voir *Folia de février 2019*]. L'isotrétinoïne ne peut pas être manipulée, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par des femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse.**
– **L'isotrétinoïne est contre-indiquée pendant la période d'allaitement.**

Interactions

– Une fiabilité moindre de l'effet contraceptif des minipilules progestatives lors de l'emploi de l'isotrétinoïne a été suggérée.

– Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante de tétracyclines.

– Risque accru d'hypervitaminose A en cas d'utilisation concomitante de suppléments en vitamine A.

Précautions particulières

– Contrôle sanguin régulier (tests hépatiques, lipides), surtout en cas de doses élevées.

– Les personnes qui prennent de l'isotrétinoïne ne peuvent pas donner leur sang durant le traitement et pendant 1 mois après la fin du traitement.

ISOCURAL (Pierre Fabre) ▼ ▽ ūⓈ

isotrétinoïne caps. molle			
30 x 5 mg	R/		10,68 €
60 x 10 mg	R/b ⊕		22,04 €
60 x 20 mg	R/b ⊕		36,02 €

ISOSUPRA (SMB) ▼ ▽ ūⓈ

isotrétinoïne gél. Lidose			
30 x 8 mg	R/b ⊕		14,51 €
60 x 8 mg	R/b ⊕		24,12 €
30 x 16 mg	R/b ⊕		21,78 €
60 x 16 mg	R/b ⊕		36,94 €

ISOTRETINOÏNE EG (EG) ▼ ▽ ūⓈ

isotrétinoïne caps. molle			
30 x 10 mg	R/b ⊕		15,04 €
60 x 10 mg	R/b ⊕		24,02 €
30 x 20 mg	R/b ⊕		22,63 €
60 x 20 mg	R/b ⊕		37,05 €

ROACCUTANE (Roche) ▼ ▽ ūⓈ

isotrétinoïne caps. molle			
30 x 10 mg	R/b ⊕		15,06 €
30 x 20 mg	R/b ⊕		22,65 €

15.5.6. Associations d'antiacnéiques

Positionnement, contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Ceux des différents constituants, 15.5., 15.5.1., 15.5.2. et 15.5.4.

– Bien que l'absorption soit faible et que les risques pour le fœtus soient probablement minimes, il est déconseillé par mesure de précaution d'utiliser ou de manipuler (p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale) l'adapalène ou la trétinoïne pendant le premier trimestre de la grossesse.

ACNEPLUS (Widmer)

miconazole, nitrate 20 mg/1 g benzoyl peroxyde 50 mg/1 g crème 30 g			8,90 €
--	--	--	--------

BENZADERMINE (Trenker)

érythromycine 30 mg/1 g benzoyl peroxyde 50 mg/1 g gel (pdr + solv. + gel) 23,3 g			24,75 €
--	--	--	---------

EPIDUO (Galderma)

adapalène 1 mg/1 g benzoyl peroxyde 25 mg/1 g gel (pompe)			
30 g	R/		27,73 €
60 g	R/		39,95 €
adapalène 3 mg/1 g benzoyl peroxyde 25 mg/1 g gel (pompe) Forte			
30 g	R/		29,20 €

TRECLINAX (Mylan EPD)

clindamycine (phosphate) 10 mg/1 g trétinoïne 0,25 mg/1 g gel			
30 g	R/		29,21 €
60 g	R/		40,62 €

15.6. ROSACÉE

Positionnement

– Le traitement local par le métronidazole, l'acide azélaïque (indication ne figurant pas dans le RCP, voir 15.5.3.) ou l'ivermectine est le premier choix dans la rosacée papulopustuleuse. Les différences entre ces produits en termes d'efficacité et d'innocuité ne sont pas claires.

– La brimonidine, un α -sympathicomimétique, est proposée pour le traitement local de l'érythème dû à la rosacée (rosacée érythémato-télangiectasique); l'expérience est limitée. L'acide azélaïque aurait aussi un effet sur l'érythème dû à la rosacée.

– En cas de réponse insuffisante au traitement local, on a parfois recours aux tétracyclines (voir 11.1.3.) ou au métronidazole (voir 11.3.3.1.) par voie orale.

Effets indésirables

– Réactions allergiques et irritations cutanées.

– Brimonidine: exacerbations de la rosacée (très fréquent), décoloration de la peau (fréquent), bouffées de chaleur, rarement allergie et œdème et effets systémiques cardiovasculaires (hypotension, bradycardie, vertiges).

Grossesse et allaitement

– Les tétracyclines sont contre-indiquées pendant la grossesse (voir 11.1.3.).

Brimonidine

MIRVASO (Galderma)

brimonidine (tartrate) gel			
30 g 3,3 mg/1 g	R/		50,48 €

Ivermectine

SOOLANTRA (Galderma)

ivermectine crème		
30 g 10 mg/1 g	R/	32,46 €
60 g 10 mg/1 g	R/	49,42 €

Métronidazole

ROSACED (Pierre Fabre)

métronidazole crème		
30 g 7,5 mg/1 g	R/	7,75 €

ROZEX (Galderma)

métronidazole crème		
30 g 7,5 mg/1 g	R/	11,40 €
50 g 7,5 mg/1 g	R/	17,00 €

15.7. PSORIASIS**Positionnement**

– Voir *Folia de mars 2018 (mis à jour le 22/10/2019)*.

– Traitement local

- Dans les formes légères à modérées de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), un traitement local est généralement suffisant: les corticostéroïdes, associés ou non à un analogue de la vitamine D, sont les médicaments de premier choix. Les corticostéroïdes à usage local utilisés dans le traitement du psoriasis sont mentionnés en 15.2.

- Les associations de corticostéroïdes et d'acide salicylique sont utilisées dans le psoriasis avec une hyperkératose importante.

- Les analogues de la vitamine D (calcipotriol et tacalcitol) sont utilisés dans le traitement du psoriasis en plaques léger à modérément sévère. En raison de leur début d'action lent, ils sont souvent débutés en association à un corticostéroïde. L'expérience en ce qui concerne l'utilisation chez l'enfant est encore insuffisante.
- Le dithranol n'est plus à recommander en raison de ses effets indésirables (entre autres irritation cutanée) et de l'instabilité de la préparation magistrale.

- Les préparations à base de goudron n'ont qu'une place très limitée dans le traitement de l'hyperkératose du cuir chevelu.

– Traitement systémique

- La PUVA-thérapie avec prise de psoralènes, et de plus en plus la thérapie aux UVB, sont utilisées dans le traitement du psoriasis. Le méthoxsalène a été retiré du marché en septembre 2018 et il n'existe plus de

spécialité à base de psoralènes en Belgique.

- Un traitement systémique par des immunosuppresseurs peut s'avérer nécessaire dans les formes modérées à sévères de psoriasis. Le méthotrexate (voir 9.2.1.) est le premier choix; la ciclosporine (voir 12.3.1.4.) est une alternative. En cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à ceux-ci, on utilise des inhibiteurs du TNF (voir 12.3.2.1.) ou des inhibiteurs des interleukines (voir 12.3.2.2.). Les données disponibles ne permettent pas d'établir un traitement de premier choix parmi les molécules biologiques. Le fumarate de diméthyle (voir 12.3.2.4.2.1.) et l'apremilast (voir 12.3.2.6.2.) peuvent aussi être utilisés mais leur place n'est pas claire vu l'expérience encore limitée et le manque de données comparatives sur leur efficacité.

- La place de l'acitrétine, un dérivé de la vitamine A, est limitée à certaines formes sévères, en particulier dans le psoriasis palmo-plantaire et dans le psoriasis pustuleux.

- L'arthrite psoriasique doit être prise en charge comme une arthrite chronique (voir 9.2.).

- L'administration de corticostéroïdes par voie systémique ne se justifie pas dans le traitement du psoriasis.

15.7.1. Analogues de la vitamine D**Positionnement**

– Voir 15.7.

Contre-indications

– Hypercalcémie et autres troubles du métabolisme du calcium.

– Enfants de moins de 12 ans.

– Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Irritation cutanée, rarement allergie de contact.

– Hypercalcémie à doses élevées.

CURATODERM (Almirall) $\text{O}(\text{P})$

tacalcitol pommade		
150 g 4 $\mu\text{g}/1$ g	R/b O	60,06 €
émuls. cut.		
2 x 30 ml 4 $\mu\text{g}/1$ g	R/b O	30,38 €

15.7.2. Corticostéroïdes + acide salicylique**Positionnement**

– Voir 15.7.

Contre-indications

– Voir 15.2.

DIPROSALIC (MSD) Ⓞ

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g
acide salicylique 20 mg/1 g
sol. cut.
30 ml R/ 8,06 €

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g
acide salicylique 30 mg/1 g
pommade
30 g R/ 8,06 €

15.7.3. Corticostéroïdes + analogue de la vitamine D**Positionnement**

– Voir 15.7.

Contre-indications

– Voir 15.2. et 15.7.1.

DOVOBET (Leo) Ⓞ

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g
calcipotriol 50 µg/1 g
pommade
60 g R/b ○ 41,41 €
gel
60 g R/b ○ 48,55 €

ENSTILUM (Leo) Ⓞ

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g
calcipotriol 50 µg/1 g
mousse cut.
60 g R/b ○ 48,55 €

XAMIOL (Leo) Ⓞ

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g
calcipotriol 50 µg/1 g
gel
60 g R/b ○ 48,55 €

15.7.4. Acitrétine

L'acitrétine est un dérivé synthétique de la vitamine A administré par voie orale.

Positionnement

– Voir 15.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Dermatoses graves caractérisées par de l'hyper- ou de la dyskératose telles que le psoriasis pustuleux, le psoriasis palmo-plantaire, certaines formes d'ichtyose et la maladie de Darier ne répondant pas aux traitements topiques (éventuellement associée à une PUVA-thérapie).

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Hypervitaminose A, hyperlipidémie sévère.
– Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, ongle incarné, granulomes pyogènes, phototoxicité, conjonctivite et sèche-

resse oculaire (avec intolérance aux lentilles de contact).
– Atteinte hépatique.
– Hypertriglycéridémie.
– Hypertension intracrânienne bénigne

Grossesse et allaitement

– **L'acitrétine est hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central). L'acitrétine ne peut pas être utilisée chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies, incluant notamment des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant trois ans après la fin du traitement) [voir Folia de février 2019]. L'acitrétine ne peut pas être manipulée, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par des femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse.**
– **L'acitrétine est contre-indiquée pendant la période d'allaitement.**

Interactions

– Une fiabilité moindre de l'effet contraceptif des minipilules progestatives a été suggérée.
– Risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'utilisation concomitante de tétracyclines.
– Risque accru d'hypervitaminose A en cas d'utilisation concomitante de suppléments en vitamine A.

Précautions particulières

– Contrôle régulier des tests hépatiques et des lipides, surtout lors de l'utilisation de doses élevées.
– Les personnes sous acitrétine ne peuvent pas donner leur sang durant le traitement et pendant trois ans après la fin du traitement.

NEOTIGASON (Aurobindo) ▼ ▽ Ⓞ

acitrétine
gél.
30 x 10 mg R/b ○ 26,82 €
30 x 25 mg R/b ○ 47,00 €

15.7.5. Psoralènes (PUVA)

La spécialité à base de méthoxsalène (Mopsoralen®) n'étant plus commercialisée en Belgique, il est possible d'importer le méthoxsalène de France ou d'Allemagne [voir Folia de décembre 2018].

Positionnement

- Voir 15.7.
- Ces préparations sont destinées à la PUVA-thérapie (prise de Psoralènes + irradiation par des UltraViolet A).
- L'utilisation de ces produits pour le bronzage n'est pas justifiée.

Contre-indications

- **Allaitement.**
- Enfants âgés de moins de 16 ans.
- Maladies cutanées photosensibles (p.ex. lupus érythémateux disséminé).
- Mélanome, carcinome basocellulaire ou spinocellulaire, ou antécédents.
- Maladie de la chambre antérieure de l'oeil (p.ex. cataracte, glaucome, aphakie).

Effets indésirables

- Prurit, brûlure, hyperpigmentation et phototoxicité aiguë ou chronique.
- Troubles hématologiques, problèmes immunologiques, pemphigus et lupus érythémateux disséminé: rare.
- Cataracte.
- Un risque accru de mélanome malin et d'autres cancers cutanés en cas de PUVA-thérapie prolongée a été suggéré sur base d'études observationnelles.

Grossesse et allaitement

- Par mesure de précaution, l'utilisation de PUVA et de psoralènes est déconseillée pendant la grossesse.
- **L'allaitement est contre-indiqué (phototoxicité chez l'enfant).**

Précautions particulières

- Dans les premières heures suivant la prise de psoralènes, il est nécessaire d'appliquer une crème solaire sur les zones cutanées exposées au soleil, et il faut éviter l'exposition au soleil (y compris derrière une vitre ou par temps nuageux) pendant au moins 8 heures suivant la prise de psoralènes.
- Les yeux doivent être protégés pendant le traitement; il convient de porter des lunettes solaires pendant 24 heures après la prise de psoralènes.

Administration et posologie

- Pour le traitement du psoriasis par PUVA-thérapie, du méthoxsalène est pris 2 heures avant l'exposition aux UVA.

15.8. KÉRATOLYTIQUES**Positionnement**

- Les spécialités mentionnées ci-dessous sont utilisées en cas de verrues. Des préparations magistrales plus fortement dosées sont parfois utilisées

(«pommade hydrophobe à l'acide salicylique FTM»[00c2][00bb]).

- L'acide salicylique est aussi utilisé en préparation magistrale en cas de lésions hyperkératosiques et dans le psoriasis, sous forme de «pommade hydrophobe à l'acide salicylique FTM», de «pommade émulsifiante anhydre à l'acide salicylique FTM» ou de «solution visqueuse à l'acide salicylique FTM».

Effets indésirables

- Acide salicylique: irritation en cas d'utilisation prolongée. Protéger la peau saine.

APORIL (Qualiphar)

acide salicylique	135 mg/1 g	
acide acétique	80 mg/1 g	
Chelidonium majus (teinture)	45 mg/1 g	
Thuja occidentalis (teinture)	45 mg/1 g	
acide lactique	20 mg/1 g	
sol. cut.		
10 ml		8,53 €

DUOFILM (GSK)

acide salicylique		
sol. cut.		
15 ml	167 mg/1 g	7,70 €

15.9. ENZYMES**Indications (synthèse du RCP)**

- Collagénase
 - Élimination des dépôts fibreux au niveau des plaies, ulcères, etc.
 - Résorption d'hématomes et d'œdèmes: non prouvé.
- Enzymes protéolytiques (bromélaïne): élimination du tissu dévitalisé lors de brûlures sévères.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Irritation locale.

Précautions particulières

- Les bords des plaies doivent être protégés.
- Les préparations enzymatiques sont sensibles à la chaleur.

IRUXOL MONO (Smith & Nephew)

collagénase		
pommade		
30 g	R/	28,98 €

NEXOBRID (MediWound) ▼ ▽

enzymes protéolytiques (concentré)		
(riche en bromélaïne)		
gel (pdr + gel)		
22 g 2 g/22 g	U.H.	[405 €]
55 g 5 g/55 g	U.H.	[1.014 €]
(médicament orphelin)		

15.10. PRÉPARATIONS PROTECTRICES

Positionnement

- Ces préparations sont utilisées pour protéger la peau contre l'irritation.
- Un effet «cicatrisant» n'est pas démontré.

Effets indésirables

- Dermatite de contact allergique.

ALOPATE (Kela)

kaolin 21 mg/1 g	
titane oxyde 66 mg/1 g	
zinc oxyde 9 mg/1 g	
pâte cut.	
45 g	3,70 €

BITHIOL (Qualiphar)

ichtammol	
pommade	
22 g 100 mg/1 g	8,84 €
22 g 200 mg/1 g	9,46 €

INOTYOL (Urgo)

ichtammol 15 mg/1 g	
titane oxyde 50 mg/1 g	
zinc oxyde 150 mg/1 g	
pommade	
90 g	9,95 €

NEO-CUTIGENOL (Takeda)

chlorhexidine, diacétate 7 mg/1 g	
rétinol, palmitate 4.000 UI/1 g	
pommade	
50 g	4,10 €
150 g	9,70 €

VASELINE BORIQUÉE (Sterop)

acide borique	
pommade	
20 g 100 mg/1 g	3,87 €

ZINXYDERM (Sterop)

zinc oxyde	
pommade	
20 g 100 mg/1 g	4,64 €

15.11. IMMUNOMODULATEURS

L'imiquimod favorise la formation d'interféron α et d'autres cytokines. Le tacrolimus (qui est aussi utilisé par voie systémique, voir 12.3.1.6.) et le pimécrolimus ont des propriétés anti-inflammatoires et inhibent la libération de médiateurs tels que la calcineurine.

Le dupilumab est utilisé dans certaines formes de dermatite atopique, il est discuté en 12.3.2.2.). L'omalizumab est utilisé dans certaines formes d'urticaire, il est discuté en 12.4.3..

Positionnement

- L'imiquimod est utilisé dans les condylomes acuminés comme alternative à la cryothérapie ou en complément de celle-ci. Il est parfois également utilisé comme traitement de second

choix en cas de kératose actinique (comme alternative au fluorouracile ou à la cryothérapie) ou de carcinome basocellulaire superficiel (lorsque le patient ne souhaite pas être opéré ou qu'une opération n'est pas possible).

- Le pimécrolimus et le tacrolimus sont des alternatives possibles aux corticostéroïdes dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique, surtout au niveau des zones sensibles (p.ex. autour des yeux, dans les plis cutanés), en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité des corticostéroïdes à usage local. Le tacrolimus (à 0,03% et 0,1%) n'est pas plus efficace que les corticostéroïdes puissants et le pimécrolimus n'est pas plus efficace que les corticostéroïdes peu puissants dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique. Le tacrolimus est parfois utilisé comme traitement d'entretien intermittent (application 2 à 3 fois par semaine) en cas d'exacerbations fréquentes des zones d'eczéma. Le pimécrolimus et le tacrolimus sont également utilisés dans le traitement du vitiligo et du psoriasis des plis (indication ne figurant pas dans le RCP). Ils n'ont pas les effets indésirables locaux cutanés des corticostéroïdes topiques tels que l'atrophie cutanée ou la dermatite péri-orale, mais il faut tenir compte du risque accru d'infections cutanées (entre autres herpès, impétigo, folliculites), du risque potentiel de cancers cutanés et de lymphomes, et de leur coût [voir *Folia d'avril 2007*].

Indications (synthèse du RCP)

- Imiquimod: verrues génitales et péria-nales externes (condylomes acuminés), kératoses actiniques et carcinomes basocellulaires superficiels de petite taille chez l'adulte.
- Tacrolimus à 0,03% et pimécrolimus: dermatite atopique à partir de l'âge de 2 ans.
- Tacrolimus à 0,1%: dermatite atopique à partir de l'âge de 16 ans.

Contre-indications

- Infection au niveau du site d'application.
- Immunodéficience et traitements immunosuppresseurs.

Effets indésirables

- Irritation cutanée, surtout en début de traitement (fréquent à très fréquent); picotements juste après l'application.
- Risque accru de développer des infections cutanées (notamment folliculite, infections herpétiques).

– Imiquimod: également effets indésirables systémiques tels que fatigue, fièvre, myalgies.

– Tacrolimus et pimécrolimus

- Lors de l'application au niveau du visage: bouffées de chaleur et érythème en cas de prise d'alcool (très rarement avec le pimécrolimus).
- Risque de cancer cutané et de lymphomes cutanés (rare).

Précautions particulières

– Pendant le traitement, la peau doit être protégée du soleil et des rayons UV.

Imiquimod

ALDARA (Meda Pharma)

imiquimod
crème (sachet)
12 x 12,5 mg/250 mg R/a! Ⓞ 62,18 €
(à éliminer après 8 à 10 heures)

Pimécrolimus

ELIDEL (Meda Pharma) ▽

pimécrolimus
crème
30 g 10 mg/1 g R/b! Ⓞ 28,72 €
60 g 10 mg/1 g R/b! Ⓞ 45,59 €

Tacrolimus

PROTOPIC (Leo)

tacrolimus
pommade
60 g 0,3 mg/1 g R/b! Ⓞ 31,26 €
60 g 1 mg/1 g R/b! Ⓞ 34,12 €

TAKROZEM (Pierre Fabre)

tacrolimus
pommade
30 g 1 mg/1 g R/b! Ⓞ 21,89 €
60 g 1 mg/1 g R/b! Ⓞ 34,12 €

15.12. MÉDICAMENTS DIVERS EN DERMATOLOGIE

Positionnement

– L'extrait sec de *Camellia sinensis* est utilisé dans le traitement des condylomes acuminés. Son efficacité est prouvée mais sa place exacte dans le traitement des condylomes n'est pas claire. Son application peut provoquer des réactions locales et peut altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes. Il ne doit pas être utilisé en cas de troubles de la fonction hépatique ou en cas d'immunosuppression.

– La capsaïcine à concentration élevée est parfois utilisée dans les douleurs neurogènes d'origine non-diabétique [voir la Fiche de transparence «Douleurs neurogènes»]. Les effets indésirables consistent en une rougeur et une

douleur lancinante ou une sensation de brûlure au niveau du site d'application.

– L'éflornithine est proposée dans le traitement de l'hirsutisme facial chez la femme. Des réactions cutanées (surtout de l'irritation) sont fréquentes.

– Le fluorouracil est utilisé dans le traitement des kératoses actiniques, de la maladie de Bowen et parfois des condylomes acuminés. L'application provoque une irritation et une érosion de la peau. Une absorption au niveau d'une peau irritée est possible. Une dermatite de contact allergique est possible.

– Les dérivés de l'acide 5-aminolévulinique sont utilisés, en association à une irradiation lumineuse, dans le traitement de certaines kératoses actiniques et de certains carcinomes basocellulaires (thérapie photodynamique, PDT); une phototoxicité locale est fréquente et une dermatite de contact allergique est possible.

– Le minoxidil est proposé en application locale pour le traitement de l'alopecie androgénique; une dermatite de contact allergique est possible. Des effets indésirables systémiques tels qu'une hypotension et une tachycardie ont été rapportés. Les préparations magistrales à base de minoxidil posent des problèmes de stabilité.

Contre-indications

– Méthyle aminolévulinate: certains types de carcinomes basocellulaires, hypersensibilité à l'arachide ou au soja.

– Minoxidil: phéochromocytome.

– Fluorouracil: grossesse.

Grossesse et allaitement

– Le fluorouracil est contre-indiqué pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Précautions particulières

– Éviter le contact avec les yeux, les muqueuses, une peau lésée ou les plaies ouvertes.

Camellia sinensis

VEREGEN (Will-Pharma)

Camellia sinensis (extrait sec)
pommade
15 g 100 mg/1 g R/c! Ⓞ 48,93 €

Capsaïcine (concentration élevée)

QUTENZA (Grünenthal) ▽

capsaïcine
emplâtre médic. cut.
1 x 179 mg/280 cm² (8 %) U.H. [271 €]

Éflornithine

<i>VANIQA (Almirall)</i>			
éflornithine (chlorhydrate)			
crème			
60 g 115 mg/1 g	R/		81,43 €

Fluorouracil

<i>EFUDIX (Meda Pharma)</i>			
fluorouracil			
crème			
20 g 50 mg/1 g	R/a ⊕		20,39 €

Dérivés de l'acide 5-aminolévulinique

<i>EFFALA (Lamepro)</i>			
acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate)			
emplâtre médic. cut.			
4 x 8 mg/4 cm ²	R/a!	○	132,66 €
8 x 8 mg/4 cm ²	R/a!	○	217,58 €

<i>METVIX (Galderma)</i>			
méthyl aminolévulinatate (chlorhydrate)			
crème			
2 g 160 mg/1 g	R/a!	○	210,70 €

Minoxidil

<i>ALOPEXY (Pierre Fabre)</i>			
minoxidil			
sol. cut.			
1 x 60 ml 20 mg/1 ml			19,00 €
3 x 60 ml 20 mg/1 ml			37,50 €
1 x 60 ml 50 mg/1 ml	R/		23,51 €
3 x 60 ml 50 mg/1 ml	R/		42,49 €

<i>MINOXIDIL BIORGA (Laboratoire Bailleul)</i>			
minoxidil			
sol. cut.			
1 x 60 ml 20 mg/1 ml			14,00 €
3 x 60 ml 20 mg/1 ml			33,90 €
1 x 60 ml 50 mg/1 ml	R/		25,86 €
3 x 60 ml 50 mg/1 ml	R/		42,00 €

15.13. PANSEMENTS ACTIFS

Seuls sont repris ici les pansements actifs pour lesquels l'INAMI prévoit une intervention chez des patients présentant des plaies chroniques, c.-à-d. des plaies insuffisamment guéries après 6 semaines de traitement (voir <https://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/remboursement-pansements-actifs-plaies-chroniques.aspx>).

Positionnement

– L'utilisation de pansements actifs a pour objectif de créer un environnement optimal favorable à une guérison plus rapide de la plaie. Aucun des pansements existants ne combine cependant toutes les propriétés requises de manière optimale; c'est pourquoi, en général, différents pansements sont

indiqués à différents stades de guérison de la plaie.

– En cas d'ulcère variqueux, une thérapie de compression correcte est plus importante pour la guérison que le type de pansement utilisé. En cas d'escarre, une réduction correcte de la pression est plus importante pour la guérison que le type de pansement utilisé.

– La place de ces pansements actifs n'est souvent pas claire: on manque d'études cliniques rigoureuses concernant leur efficacité par rapport aux pansements classiques et surtout les comparant entre eux.

– Les pansements actifs sont onéreux mais ils offrent potentiellement quelques avantages au patient (entre autres application et retrait moins douloureux, peu d'allergie, éventuellement remplacement du pansement par le patient lui-même) et au soignant (entre autres moins de pansements à changer, facilité d'utilisation, différentes dimensions et formes, meilleure évaluation du lit et de l'environnement de la plaie).

– Le contrôle de l'infection est généralement primordial par rapport à la prise en charge des autres facteurs perturbants. L'administration d'antibiotiques par voie systémique peut être nécessaire.

– Outre la présence éventuelle d'infections, il est important que le soignant soit aussi attentif à d'autres facteurs sous-jacents pouvant compromettre la guérison de la plaie, tels un diabète, des troubles de la vascularisation, une arthrite rhumatoïde.

– De l'argent a été ajouté à certains pansements en raison de ses propriétés anti-infectieuses; il n'est cependant pas prouvé que l'ajout d'argent accélère la guérison de la plaie.

– La plupart des pansements actifs sont enregistrés comme dispositifs médicaux et non comme médicaments.

– Des compresses de gaze stériles classiques et absorbantes, certains types de compresses non adhésives et les bandages sont remboursés par l'INAMI comme préparations magistrales (voir www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_preparation_magistrale_chapitreVI.pdf).

– Les pansements actifs sont subdivisés ici selon leurs caractéristiques générales et leurs composants.

– La classification des plaies en fonction de la couleur (rouge, jaune, noir) ne permet pas d'évaluer correctement la gravité et la profondeur de la plaie ni le degré d'exsudation, et est dès lors abandonnée.

– Pour les indications des pansements actifs, on se réfère généralement au

principe TIME qui évalue la plaie sur base de 4 critères et aide à définir la prise en charge de la plaie.

- T: *Tissue viability*: la plaie contient-elle du tissu rouge granulomateux ou du tissu nécrotique (jaune ou noir)?
 - I: *Infection/Inflammation*: y a-t-il des signes de colonisation ou d'infection bactérienne?
 - M: *Moisture imbalance*: l'exsudat produit par la plaie est-il insuffisant ou excessif? La plaie est décrite comme sèche (pas d'exsudat), humide (peu d'exsudat) ou mouillée (exsudat modéré à abondant).
 - E: *Edge of the wound*: y a-t-il une rétraction des berges de la plaie, un creusement et/ou une macération sous les berges et une épithélialisation rejoignant le tissu granulomateux?
- En cas de plaies nécrosées, un débridement chirurgical ou enzymatique (voir 15.9.) est nécessaire; un débridement par humidification (hydrogels p.ex.) ou par effet osmotique (miel p.ex.) est également possible.

Effets indésirables

– Réactions allergiques (surtout à la couche adhésive de certains pansements).

Précautions particulières

– Lorsque la plaie n'est pas infectée, il suffit de la nettoyer avec une solution physiologique (NaCl 0,9%) ou de l'eau courante potable. Si l'on opte néanmoins pour la désinfection de la plaie, il est recommandé de ne pas utiliser de pansements à base d'argent (certainement pas en combinaison avec la povidone iodée). L'eau oxygénée et les dérivés chlorés sont certainement à éviter en raison de leur inactivation rapide et de leur toxicité pour les cellules cutanées saines.

– L'application d'un pansement secondaire peut parfois s'avérer nécessaire, certains pansements actifs n'ayant pas de bord ou de face adhésive.

– Les pansements actifs adhésifs sont contre-indiqués chez les patients allergiques aux adhésifs ou en cas de plaies entourées d'un large bord inflammatoire (sauf pour les pansements adhésifs siliconés).

– La nécessité de renouveler le pansement se manifeste, d'après le type de pansement, par un changement de texture ou par la coloration du pansement.

15.13.1. Pansements à base d'alginate

Positionnement

– Voir 15.13.

– Les pansements à base d'alginate sont constitués d'alginate de sodium ou de calcium qui forment, au contact des sels sodiques issus du liquide de la plaie, un gel absorbant l'exsudat et peut-être aussi des bactéries. Ils ont un faible pouvoir hémostatique, un grand pouvoir d'absorption et sont perméables aux gaz. Le pansement doit être découpé à la taille de la plaie et ne peut pas recouvrir les berges de la plaie. Ils peuvent être laissés plusieurs jours en place. En cas de contamination importante ou de saturation rapide, ils doivent cependant être renouvelés quotidiennement; dans ce cas, un pansement à base d'alginate n'est pas le meilleur choix. Le gel à base d'alginate doit en général aussi être renouvelé tous les jours. Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent ou de miel à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: plaie mouillée.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements. Ils peuvent aussi être utilisés en cas de creusement sous les berges de la plaie.

Contre-indications

- Plaie sèche.
- Brûlures du 3^e degré.

Effets indésirables et précautions particulières

– Voir 15.13.

ALGISITE M (Smith & Nephew)
BIATAIN ALGINATE (Coloplast)
CURASORB (Cardinal Health)
FLAMINAL (Flen Pharma)
KALTOSTAT (Convatec)
KLINIDERM ALGINATE (Medeco)
MEDIHONEY APINATE (SpringMedical)
SORBALGON (Hartmann)
SUPRASORB A (Lohmann & Rauscher)
SUPRASORB A + AG (Lohmann & Rauscher)
TEGADERM ALGINATE (3M)

15.13.2. Pansements hydrocolloïdes

Positionnement

– Voir 15.13.

– Les pansements hydrocolloïdes sont constitués d'un polymère hydrophobe intégrant des particules hydrophiles

(gélatine, pectine ou carboxyméthylcellulose). Au contact du liquide de la plaie, ces particules forment un gel absorbant l'exsudat et peut-être aussi des bactéries. Les pansements hydrocolloïdes ont un pouvoir d'absorption limité et sont couverts sur la face externe par une couche en polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes. Ils doivent rester appliqués pendant plusieurs jours pour obtenir un effet optimal.

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: plaie sèche à humide.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Plaie mouillée.
- Berges de plaies macérées.
- Plaies infectées.

Effets indésirables

- Voir 15.13.

Précautions particulières

- Voir 15.13.
- Certains pansements contiennent des dérivés de colofonium avec un risque de dermatite de contact allergique.

COMFEEL PLUS (Coloplast)
DUODERM (Convatec)
DUODERM E (Convatec)
HYDROCOLL (Hartmann)
KLINIDERM HYDRO (Medeco)
NU-DERM HYDROCOLLOID (Hospithera)
REPLICARE ULTRA (Smith & Nephew)
TEGADERM HYDROCOLLOID (3M)

15.13.3. Pansements hydrofibres

Positionnement

- Voir 15.13.
- Les pansements hydrofibres forment au contact du liquide de la plaie un gel qui assure des conditions d'humidité optimales au niveau de la plaie. Ils ont un grand pouvoir d'absorption, et peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours. Ce pansement peut recouvrir les berges de la plaie. Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: plaie humide à mouillée.

- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements. Ils peuvent aussi être utilisés en cas de creusement des berges de la plaie.

Contre-indications

- Plaie sèche.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 15.13.

AQUACEL-AG (Convatec)
DURAFIBER (Smith & Nephew)
SUPRASORB LIQUACEL
(Lohmann & Rauscher)

15.13.4. Hydrogels

Positionnement

- Voir 15.13.
- Les hydrogels sont constitués de polymères hydrophiles qui retiennent et libèrent de l'eau. Les plaies sèches et fibreuses peuvent ainsi être hydratées et les tissus nécrotiques débridés par humidification. Les hydrogels ont un pouvoir d'absorption limité et leur effet rafraîchissant calme la douleur. Certains hydrogels sous forme de plaques contiennent à la face externe une couche de polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes. Les hydrogels peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours, sauf en cas de contamination majeure. Il n'est pas prouvé que l'ajout de miel à des hydrogels accélère davantage la guérison.

Indications (synthèse du RCP)

- T: nécrose adhérente ou étendue que l'on souhaite humidifier ou pour créer une couche de gel protectrice.
- I: pas d'infection.
- M: plaie sèche à humide.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Plaie mouillée.
- Plaies infectées.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 15.13.

DUODERM HYDROGEL (Convatec)
HYALO 4 SKIN (Kela)
HYDROSORB (Hartmann)
INTRASITE (Smith & Nephew)
L-MESITRAN (Medeco)
NU-GEL (GD Medical)
PURILON (Coloplast)
TEGADERM HYDROGEL (3M)

15.13.5. Pansements hydrocellulaires

Positionnement

– Voir 15.13.
 – Les pansements hydrocellulaires sont constitués d'un coussin de mousse à cellules ouvertes (généralement du polyuréthane) qui peut absorber de l'humidité de la plaie, des débris tissulaires, du pus et du tissu nécrotique. Les pansements hydrocellulaires sont couverts sur la face externe par une couche de polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes. Ces pansements peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours, en fonction de l'abondance de l'exsudat et de la contamination de la plaie et de son environnement. Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.

Indications (synthèse du RCP)

– T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
 – I: pas d'infection.
 – M: plaie sèche à humide.
 – E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

– Plaies fortement infectées.
 – Plaie trop sèche ou trop humide.

Effets indésirables

– Voir 15.13.

Précautions particulières

– Voir 15.13.
 – Certains pansements (surtout ceux avec un bord adhésif) contiennent des dérivés du colofonium avec risque de dermatite de contact allergique.

ALLEVYN (Smith & Nephew)
 BIATAIN (Coloplast)
 BIATAIN-AG (Coloplast)
 BIATAIN SILICONE (Coloplast)
 COPA (Cardinal Health)
 KLINIDERM FOAM (Medeco)
 KLINIDERM FOAM SILICONE (Medeco)
 MEPILEX (Mölnlycke)
 MEPILEX-AG (Mölnlycke)
 PERMAFOAM (Hartmann)
 POLYMEM MEMBRANE (Hospithera)
 SUPRASORB P (Lohmann & Rauscher)
 TEGADERM FOAM (3M)

15.13.6. Pansements interfaces

Positionnement

– Voir 15.13.
 – Les pansements interfaces sont des pansements composés d'une couche de contact non adhérente à la plaie qui peuvent rester appliqués pendant plu-

sieurs jours. En raison de leur structure à mailles aérée, ces pansements sont perméables au liquide de la plaie. Un pansement absorbant doit généralement aussi être appliqué au-dessus du pansement interface. Le pansement adsorbant doit être remplacé en cas de saturation plus fréquemment que le pansement d'interface.

Indications (synthèse du RCP)

– Plaies douloureuses chroniques où l'adhésion du pansement doit être évitée.
 – Après une greffe cutanée (au niveau du site donneur et de la zone transplantée).
 – Déchirure cutanée (*skin tears*), épidermolyse bulleuse.

Contre-indications

– Plaies infectées.

Effets indésirables et précautions particulières

– Voir 15.13.

KLINIDERM SILICONE (Medeco)
 LOMATUELL PRO (Lohmann & Rauscher)
 MEPITEL (Mölnlycke)
 SPYCRA CONTACT (Reskin)
 SPYCRA PROTECT (Reskin)
 URGOTUL (Urgo)
 URGOTUL AG (Urgo)

15.13.7. Pansements au charbon

Positionnement

– Voir 15.13.
 – Les pansements au charbon sont constitués d'une couche de charbon actif qui piège les bactéries Gram négatif et élimine les odeurs. Ces pansements contiennent aussi une couche absorbante, et permettent les échanges gazeux. Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.

Indications (synthèse du RCP)

– Diverses plaies très malodorantes (p.ex. ulcères cancéreux).

CARBOFLEX (Convatec)
 VLIWAKTIV (Lohmann & Rauscher)
 VLIWAKTIV AG (Lohmann & Rauscher)

15.13.8. Pansements divers

L-MESITRAN (Medeco)
 MEDIHONEY (SpringMedical)

16. Ophtalmologie

- 16.1. Anti-infectieux
- 16.2. Antiallergiques et anti-inflammatoires
- 16.3. Décongestionnants
- 16.4. Mydriatiques-cycloplégiques
- 16.5. Médicaments antiglaucomateux
- 16.6. Anesthésiques locaux
- 16.7. Larmes artificielles
- 16.8. Agents de diagnostic en ophtalmologie
- 16.9. Médicaments utilisés en chirurgie oculaire
- 16.10. Médicaments utilisés dans les pathologies de la rétine
- 16.11. Cellules épithéliales cornéennes autologues

Effets indésirables

- Des réactions allergiques aux médicaments à usage ophtalmique sont fréquentes. Il convient de les distinguer des plaintes initiales.
- Des agents conservateurs sont présents dans beaucoup de médicaments à usage ophtalmique; ceux-ci peuvent, tout comme les excipients et les principes actifs, provoquer des réactions allergiques (surtout le chlorure de benzalkonium et les parabènes) et peuvent détériorer la stabilité du film lacrymal. Chez les patients qui présentent des problèmes liés au film lacrymal ou une conjonctivite allergique, il est dès lors préférable d'utiliser des produits ne contenant pas d'agent conservateur. Les agents conservateurs sont mentionnés au niveau des spécialités.
- Les onguents ophtalmiques peuvent détériorer la stabilité du film lacrymal et aggraver la sécheresse des yeux.
- Les médicaments administrés par voie locale peuvent en théorie provoquer les mêmes effets indésirables que lors de leur administration par voie systémique. Ce risque est généralement minime étant donné que la quantité qui atteint la circulation générale est faible. Si ce risque est quand même important pour certains médicaments à usage ophtalmique, cela est mentionné.

Précautions particulières

- Lentilles de contact: lors de l'instillation de gouttes oculaires, le port de lentilles de contact souples est contre-indiqué, à moins que l'objectif ne soit de maintenir les lentilles hydratées. Les lentilles peuvent être remises en place au plus tôt 15 minutes après l'instillation du collyre. Lors de certains traitements ophtalmiques locaux (p.ex. par des corticostéroïdes), le port de lentilles de contact (souples et dures) est contre-indiqué.
- Suspensions ophtalmiques: certaines préparations à base de corticostéroïdes, de corticostéroïdes + antibiotiques, d'antiallergiques et de médicaments contre le glaucome sont des suspensions; il est important de bien les secouer avant utilisation.
- Le risque d'effets systémiques peut être limité en exerçant une pression au niveau du canal lacrymonasal à l'angle interne de l'œil pendant 1 à 2 minutes et en gardant les yeux fermés (sans cligner).
- Les conditionnements ne peuvent pas être utilisés au-delà d'un mois après ouverture (et pas au-delà de 24 heures pour les spécialités à usage unique).

16.1. ANTI-INFECTIEUX

Il s'agit des antiseptiques, des antibiotiques et des antiviraux. Un certain nombre de produits proposés dans les infections oculaires ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont pas mentionnés ici.

Certaines préparations reprises dans ce chapitre sont également utilisées en oto-rhino-laryngologie et sont alors administrées par voie nasale ou dans l'oreille.

Positionnement

- Les médicaments anti-infectieux mentionnés ici ne sont indiqués que pour les infections bactériennes ou virales de la conjonctive et du segment antérieur de l'œil. La conjonctivite bactérienne ou virale est une affection qui guérit souvent spontanément et ne nécessite habituellement pas de traitement anti-infectieux.
- Ces médicaments sont inefficaces dans les infections mycosiques et dans les affections allergiques.

– Les lentilles de contact doivent être retirées tant qu'il y a des symptômes. Après la guérison, les lentilles de contact souples doivent être remplacées.

– Antibiotiques et antiseptiques

• **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**

- Conjonctivite aiguë:

- Des antibiotiques ne sont envisagés ou indiqués que dans des cas spécifiques.
- Lorsqu'une antibiothérapie est indiquée, on utilisera en première intention le chloramphénicol sous forme de collyre ou un gel oculaire d'acide fusidique.

• Les associations de différents antibactériens ou d'antibactériens + corticostéroïdes ne sont que très rarement indiquées en première ligne. Elles ont une place limitée en contexte post-opératoire.

• Les quinolones doivent être évitées en première ligne: elles sont efficaces, mais il existe un grand risque de développement de résistances. Elles doivent être réservées au traitement des ulcères de cornée infectés graves ou au traitement des abcès de cornée

• La gentamicine doit être réservée aux infections à *Pseudomonas aeruginosa* et aux cas où l'antibiogramme montre que le germe responsable suspecté n'est sensible qu'à cet antibiotique.

• Antiseptiques: leur place n'est pas claire. Les sels de mercure et le nitrate d'argent, présents dans quelques produits en vente libre, n'ont plus de place en thérapeutique.

• On évitera autant que possible d'utiliser localement des antibactériens qui sont également utilisés par voie systémique, étant donné que l'utilisation locale peut donner lieu à des réactions d'hypersensibilité lors d'une utilisation ultérieure par voie systémique, et au développement de résistances.

– Antiviraux

• L'aciclovir et le ganciclovir ne peuvent être utilisés que dans les infections virales prouvées (le plus souvent herpétiques, voir *Folia de septembre 2008*).

• Un traitement local ne suffit pas en cas de zona ophtalmique; on ne sait pas s'il est utile d'associer un traitement local à un traitement antiviral systémique [voir la Fiche de transparence «Zona»]. En cas d'uvéite ou de kératite herpétique, des corticostéroïdes locaux sont parfois associés au traitement antiviral.

Contre-indications

– Bacitracine + néomycine: insuffisance rénale (RCP).

– Chloramphénicol: grossesse et lactation, troubles hématopoïétiques, déficit en G6PD.

Effets indésirables

– Voir 16. *Ophtalmologie*

– Allergie (surtout avec la néomycine et la framycétine).

– Chloramphénicol: après usage topique prolongé (> 1 mois): cas isolés de myélodysplasie, très rarement, hypoplasie ou aplasie hématopoïétique. Augmentation du risque de cataracte chez les patients atteints d'un déficit en G6PD.

– L'emploi prolongé d'antiviraux par voie locale peut donner lieu à une kératite superficielle.

Interactions

– Éviter l'association en usage prolongé du chloramphénicol avec d'autres produits susceptibles de déprimer la moelle osseuse.

Précautions particulières

– Voir 16. *Ophtalmologie*

– En cas de conjonctivite, il faut traiter les deux yeux, et ce jusqu'à 48 heures après disparition des symptômes.

– Certains médicaments anti-infectieux, entre autres ceux contenant du chloramphénicol, doivent être conservés au réfrigérateur.

16.1.1. Antiseptiques

DESOMEDINE (Bausch & Lomb)

hexamidine, diisétionate
collyre sol. [sans cons.]
1 x 10 ml 1 mg/1 ml

7,78 €

16.1.2. Antibiotiques

Acide fusidique

Posol. conjonctivite aiguë: 4 à 6 applications p.j. jusqu'à 48 heures après guérison

FUCITHALMIC (Amdipharm)

acide fusidique
gel opht.
5 g 10 mg/1 g
(contient: benzalkonium chlorure)

8,35 €

Chloramphénicol

Posol. 6 applications p.j. jusqu'à 48 heures après guérison

CHLORAMPHENICOL THEA (Thea)

chloramphénicol
collyre sol. [sans cons.]
10 ml 4 mg/1 ml R/ 9,89 €

Quinolones

Posol. écoulement par les aérateurs transtympaniques (voir 17.1.): gouttes auriculaires ciprofloxacine: 3 à 4 gouttes, 2 à 4 fois p.j. (jusqu'à ce que le patient se réveille l'oreille sèche et propre le matin)

CILOXAN (Novartis Pharma)

ciprofloxacine (chlorhydrate)
gtts sol. auric./opht.
5 ml 3 mg/1 ml R/b O 6,84 €
(contient: benzalkonium chlorure)

KANAVIG (Novartis Pharma)

moxifloxacine (chlorhydrate)
collyre sol. [sans cons.]
5 ml 5 mg/1 ml R/ 16,08 €

TRAFLOXAL (Bausch & Lomb)

ofloxacine
collyre sol. (unidosé) EDO [sans cons.]
30 x 1,5 mg/0,5 ml R/ 16,90 €
collyre sol.
5 ml 3 mg/1 ml R/b O 6,61 €
(contient: benzalkonium chlorure)
pommade opht. [sans cons.]
3 g 3 mg/1 g R/ 5,02 €

Tétracyclines

Posol. conjonctivite aiguë: chlorotétracycline:
4 à 6 applications p.j. jusqu'à 48 heures après guérison (pas chez les enfants de < 8 ans)

AUREOMYCIN (BePharBel)

chlortétracycline, chlorhydrate
pommade opht. [sans cons.]
5 g 10 mg/1 g 8,47 €

Tobramycine

Posol. conjonctivite aiguë:
4 à 6 applications p.j. jusqu'à 48 heures après guérison

TOBREX (Novartis Pharma)

tobramycine
collyre sol.
5 ml 3 mg/1 ml R/b O 7,80 €
(contient: benzalkonium chlorure)
pommade opht.
3,5 g 3 mg/1 g R/b O 7,10 €
(contient: chlorobutanol)

Associations d'antibiotiques**NEOBACITRACINE (BePharBel) G_{ff}**

bacitracine 500 UI/1 ml
néomycine (sulfate) 5 mg/1 ml
gtts susp. (pdr + solv.) auric./cut./nas./opht.
10 ml R/c O 9,52 €
(contient: phénoxyéthanol)

TERRAMYCINE + POLYMYXINE B (Pfizer)

oxytétracycline (chlorhydrate) 5 mg/1 g
polymyxine B (sulfate) 10.000 UI/1 g
pommade opht. [sans cons.]
3,5 g 7,50 €

16.1.3. Antiviraux**ACICLOVIR AGEPHA (Agepha)**

aciclovir
pommade opht. [sans cons.]
4,5 g 30 mg/1 g R/ 15,00 €

VIRGAN (Thea)

ganciclovir
gel opht.
5 g 1,5 mg/1 g R/b! O 15,42 €
(contient: benzalkonium chlorure)

16.2. ANTIALLERGIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRES**Positionnement**

– Le traitement local de l'inflammation ne représente souvent qu'une partie du traitement, étant donné qu'une inflammation oculaire peut relever de différentes causes (infectieuse, allergique, traumatique, auto-immune, chirurgicale, ...).

– Rhino-conjonctivite allergique:

- Voir 12.4.1. et Fiche de transparence «Rhume des foins»
- Dans la conjonctivite allergique, la première étape consiste à éviter l'allergène responsable.
- Une solution de sérum physiologique (gouttes, spray) ou des compresses imprégnées d'eau froide peuvent soulager temporairement les symptômes.
- Les corticostéroïdes en spray nasal (voir 17.3.2.3.) ont clairement un effet favorable sur les symptômes oculaires du rhume des foins.
- Les antihistaminiques H₁ à usage systémique (voir 12.4.1.) ont un effet positif sur les symptômes oculaires.
- Des antiallergiques à usage ophtalmique (antihistaminiques H₁ et inhibiteurs de la libération de médiateurs) peuvent être envisagés lorsque les symptômes de conjonctivite persistent malgré les autres traitements ou en présence uniquement de symptômes oculaires.
- Les corticostéroïdes à usage ophtalmique n'ont qu'une place très limitée dans le rhume des foins; leur

utilisation doit rester exceptionnelle et aussi brève que possible.

• Les AINS à usage ophtalmique et les décongestionnants sont peu justifiés dans la conjonctivite allergique.

– L'utilisation d'associations d'antibactériens et de corticostéroïdes est rarement indiquée, en général uniquement en période postopératoire. Une évaluation régulière est nécessaire afin de passer éventuellement à un traitement par un seul principe actif.

16.2.1. Corticostéroïdes

Positionnement

– Voir 16.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Inflammation non infectieuse du segment antérieur de l'œil.
– Traumatismes dus à des agents physiques ou chimiques.

Contre-indications

– Infections au niveau de l'œil. Lorsque l'agent infectieux est traité de façon efficace, des corticoïdes peuvent toutefois être utilisés dans certaines situations pour réduire les phénomènes inflammatoires secondaires à l'infection.

Effets indésirables

– Voir 16. *Ophthalmologie*
– L'immunosuppression locale induite par les gouttes contenant des corticostéroïdes augmente le risque de (sur)infection virale, bactérienne et fongique, surtout au niveau de la cornée.
– Réactions allergiques.
– Élévation de la pression intraoculaire.
– Glaucome et cataracte en cas d'usage prolongé.

Précautions particulières

– Voir 16. *Ophthalmologie*
– Lors d'un traitement local prolongé par des corticostéroïdes, un suivi ophtalmologique régulier s'impose (entre autres mesure de la pression intraoculaire).

FLUCON (Novartis Pharma) Ⓞ

fluorométholone collyre susp. 5 ml 1 mg/1 ml	R/b ○	7,12 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

FML LIQUIFILM (Allergan) Ⓞ

fluorométholone collyre susp. 5 ml 1 mg/1 ml	R/b ⊖	6,72 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

MAXIDEX (Novartis Pharma) Ⓞ

dexaméthasone collyre susp. 5 ml 1 mg/1 ml	R/b ○	6,63 €
(contient: benzalkonium chlorure)		
pommade opht. 3,5 g 1 mg/1 g	R/	10,25 €
(contient: parabènes)		

MONOFREE DEXAMETHASON (Thea) Ⓞ

dexaméthasone, phosphate sodique collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 0,4 mg/0,4 ml	R/b ○	11,21 €
---	-------	---------

PRED FORTE (Allergan) Ⓞ

prednisolone, acétate collyre susp. 5 ml 10 mg/1 ml	R/b ○	7,72 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

SOFTACOR (Thea) Ⓞ

hydrocortisone, phosphate sodique collyre sol. (unidose) [sans cons.] 30 x 1,34 mg/0,4 ml	R/b ⊖	14,49 €
---	-------	---------

16.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Positionnement

– Voir 16.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Inflammation de la conjonctive et du segment antérieur de l'œil.
– Prévention et traitement de l'inflammation en chirurgie [voir *Folia de mai 2015*].

Effets indésirables

– Voir 16. *Ophthalmologie*
– Réactions locales (douleur, prurit, sensation de corps étranger dans l'œil).
– Élévation de la pression intraoculaire.
– Ulcérations de la cornée, saignements, retard de cicatrisation.

Précautions particulières

– Voir 16. *Ophthalmologie*

ACULARE (Allergan)

kétorolac, trométamol collyre sol. 10 ml 5 mg/1 ml	R/b ○	7,93 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

DICLOABAK (Thea)

diclofénac, sodium collyre sol. [sans cons.] 10 ml 1 mg/1 ml	R/b ⊖	10,98 €
--	-------	---------

INDOCOLLYRE (Bausch & Lomb)

indométacine collyre sol. 5 ml 1 mg/1 ml	R/b ○	8,60 €
(contient: thiomersal)		

NEVANAC (Novartis Pharma)

népafénac collyre susp. 3 ml 3 mg/1 ml	R/	36,70 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

PRANOX (Meda Pharma)

pranopropène collyre sol. 5 ml 1 mg/1 ml R/b O (contient: benzalkonium chlorure)	7,94 €
---	--------

16.2.3. Antiallergiques**Positionnement**

- Voir 16.2.
- Les antihistaminiques H₁ et les inhibiteurs de la libération de médiateurs en usage local améliorent les symptômes ophtalmiques, ils sont en général sûrs et bien supportés.
- L'effet des antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique apparaît après quelques minutes.
- L'acide cromoglicique (cromoglicate sodique) et le lodoxamide sont des inhibiteurs de la libération de médiateurs, ils n'agissent qu'en prévention et seulement après quelques semaines; c'est pourquoi ils doivent être instaurés dès le début de la saison pollinique.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 16. Ophthalmologie
- Douleur oculaire, vision floue, œdème des paupières, conjonctivite, larmoiements des yeux, irritation et prurit oculaires (difficiles à distinguer des symptômes de l'allergie sous-jacente).

Antihistaminiques H₁**ALLERGODIL (Meda Pharma)**

azélastine, chlorhydrate collyre sol. 6 ml 0,5 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	13,29 €
---	---------

ALTRIABAK (Thea)

kétotifène (hydrogénofumarate) collyre sol. [sans cons.] 5 ml 0,25 mg/1 ml R/	13,88 €
---	---------

LIVOSTIN (Johnson & Johnson Consumer) ⚠

lévocastastine (chlorhydrate) collyre susp. 4 ml 0,5 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	14,14 €
---	---------

OPATANOL (Novartis Pharma)

olopatadine (chlorhydrate) collyre sol. 5 ml 1 mg/1 ml R/	13,81 €
(contient: benzalkonium chlorure)	

POLLIVAL (Ursapharm)

azélastine, chlorhydrate collyre sol. [sans cons.] 10 ml 0,5 mg/1 ml	12,99 €
--	---------

RELESTAT (Allergan)

épinastine, chlorhydrate collyre sol. 5 ml 0,5 mg/1 ml R/	10,81 €
(contient: benzalkonium chlorure)	

Inhibiteurs de la libération de médiateurs**ALLEOPHTA (Sanofi Belgium)**

cromoglicate, disodium collyre sol. Unidosol [sans cons.] 20 x 6 mg/0,3 ml	8,95 €
--	--------

ALLERGO-COMOD (Ursapharm)

cromoglicate, disodium collyre sol. [sans cons.] 10 ml 20 mg/1 ml	9,98 €
---	--------

ALOMIDE (Novartis Pharma)

lodoxamide, trométamol collyre sol. 5 ml 1,78 mg/1 ml R/	5,85 €
(contient: benzalkonium chlorure)	

CROMABAK (Thea)

cromoglicate, disodium collyre sol. [sans cons.] 10 ml 20 mg/1 ml	10,17 €
---	---------

LECROLYN (Santen)

cromoglicate, disodium collyre sol. [sans cons.] 10 ml 40 mg/1 ml	15,91 €
---	---------

OPTICROM (Melisana)

cromoglicate, disodium collyre sol. 10 ml 20 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	10,87 €
---	---------

16.2.4. Corticostéroïdes + antibiotiques**Positionnement**

- Voir 16.1. et 16.2.

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

- Voir 16. Ophthalmologie, 16.1. et 16.2.1.

DE ICOL (Meda Pharma) Ⓞ

dexaméthasone, phosphate sodique 1 mg/1 ml chloramphénicol 4 mg/1 ml collyre sol. 5 ml (contient: parabènes)	R/b O	7,43 €
--	-------	--------

DETOBRA (Meda Pharma) Ⓞ

dexaméthasone 1 mg/1 ml tobramycine 3 mg/1 ml collyre susp. 5 ml	R/b ⊖	7,16 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

DEXAGENTA-POS (Ursapharm) Ⓞ

gentamicine, sulfate 5 mg/1 ml dexaméthasone, phosphate sodique 1 mg/1 ml collyre sol. 5 ml	R/b ⊖	7,28 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

MAXITROL (Novartis Pharma) Ⓞ

dexaméthasone 1 mg/1 ml néomycine, sulfate 3.500 UI/1 ml polymyxine B, sulfate 6.000 UI/1 ml collyre susp.	R/b ○	7,91 €
5 ml (contient: benzalkonium chlorure)		
pommade opht.	R/b ○	7,14 €
3,5 g (contient: parabènes)		

TERRA-CORTRIL + POLYMYXINE B (Pfizer) Ⓞ

hydrocortisone, acétate 10 mg/1 g oxytétracycline (chlorhydrate) 5 mg/1 g polymyxine B (sulfate) 10.000 UI/1 g pommade auric./opht. [sans cons.]	R/b ⊖	6,69 €
3,5 g		
hydrocortisone, acétate 17 mg/1 g oxytétracycline (chlorhydrate) 5,7 mg/1 g polymyxine B (sulfate) 11.400 UI/1 g gts susp. auric./opht. [sans cons.]	R/b ⊖	7,21 €
5 ml		

TOBRADEX (Novartis Pharma) Ⓞ

tobramycine 3 mg/1 ml dexaméthasone 1 mg/1 ml collyre susp.	R/b ⊖	7,16 €
5 ml (contient: benzalkonium chlorure)		
tobramycine 3 mg/1 g dexaméthasone 1 mg/1 g pommade opht.	R/b ⊖	6,53 €
3,5 g (contient: chlorobutanol)		

16.3. DÉCONGESTIONNANTS**Positionnement**

– La place de ces produits n'est pas établie et leur utilisation est à déconseiller. En cas d'irritation banale des conjonctives, les larmes artificielles sont préférables.

Contre-indications

– Glaucome à angle fermé ou risque de glaucome à angle fermé.

Effets indésirables

– Voir 16. *Ophthalmologie*
– Effet rebond avec vasodilatation secondaire et hyperémie conjonctivale.
– Cycloplégie et mydriase, avec risque de crise de glaucome à angle fermé chez les patients prédisposés.

Précautions particulières

– Voir 16. *Ophthalmologie*
– Ne pas utiliser plus d'une semaine (risque d'hyperémie conjonctivale de rebond).

NAPHCON-A (Alcon)

naphazoline, chlorhydrate 0,25 mg/1 ml phéniramine, maléate 3 mg/1 ml collyre sol.		9,22 €
15 ml (contient: benzalkonium chlorure)		

VISINE (Johnson & Johnson Consumer)

tétrazoline, chlorhydrate collyre sol.		4,81 €
10 ml 0,5 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)		

16.4. MYDRIATIQUES - CYCLOPLÉGIQUES

L'atropine, le cyclopentolate et le tropicamide sont des anticholinergiques; la phényléphrine est un sympathicomimétique.

Indications (synthèse du RCP)

– A des fins diagnostiques lors de l'examen de la réfraction et du fond de l'œil.
– Traitement de la kératite et de l'uvéite.
– Après certaines interventions oculaires.

Effets indésirables

– Voir 16. *Ophthalmologie*
– Troubles visuels temporaires pouvant, suivant le produit utilisé, persister pendant quelques heures à plus de 10 jours.
– Élévation de la pression intra-oculaire.
– Effets anticholinergiques et sympathicomimétiques systémiques.
– Phényléphrine: vasodilatation secondaire.

Précautions particulières

– Voir 16. *Ophthalmologie*
– La prudence s'impose en cas de glaucome à angle fermé ou de risque d'un tel glaucome.
– Les troubles visuels provoqués par la cycloplégie et la mydriase peuvent poser des problèmes lors de la conduite d'un véhicule.
– Des effets systémiques sont surtout à craindre chez les jeunes enfants et les personnes âgées.
– Risque d'usage détourné du tropicamide [voir *Folia d'août 2018*].

Atropine**ISOPTO-ATROPINE (Alcon)**

atropine, sulfate collyre sol.	R/	6,82 €
5 ml 10 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)		

Cyclopentolate**CYCLOGYL (Alcon)**

cyclopentolate, chlorhydrate collyre sol.	R/	5,96 €
10 ml 10 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)		

MINIMS CYCLOPENTOLATE CHLORHYDRATE
(Bausch & Lomb)

cyclopentolate, chlorhydrate collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 2,5 mg/0,5 ml	R/	19,02 €
---	----	---------

Phényléphrine**MINIMS PHENYLEPHRINE CHLORHYDRATE**
(Bausch & Lomb)

phényléphrine, chlorhydrate collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 50 mg/0,5 ml	R/	19,02 €
---	----	---------

PHENYLEPHRINE (Thea)

phényléphrine, chlorhydrate collyre sol. 10 ml 150 mg/1 ml	R/	6,68 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

Tropicamide**MONOFREE TROPICAMIDE (Thea)**

tropicamide collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 2 mg/0,4 ml	R/	12,11 €
--	----	---------

MYDRIACYL (Alcon)

tropicamide collyre sol. 15 ml 10 mg/1 ml	R/	9,97 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

TROPICOL (Thea)

tropicamide collyre sol. 10 ml 5 mg/1 ml	R/	5,04 €
(contient: benzododécinium bromure)		

Associations**MYDRANE (Thea)**

tropicamide 0,04 mg/0,2 ml phényléphrine, chlorhydrate 0,62 mg/0,2 ml lidocaïne, chlorhydrate 2 mg/0,2 ml sol. inj. i.camér. [amp.] 1 x 0,6 ml	R/	22,09 €
20 x 0,6 ml	R/	222,20 €

MYDRIASERT (Thea)

phényléphrine, chlorhydrate 5,4 mg tropicamide 0,28 mg insert opht. 1	R/	10,60 €
20	R/	137,39 €

**16.5. MÉDICAMENTS
ANTI GLAUCOMATEUX****Positionnement**

– Dans le traitement d'urgence de la crise aiguë de glaucome à angle fermé, on utilise des cholinomimétiques par voie locale ainsi que des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie systémique (voir 1.4.3.).

– Dans le traitement médicamenteux du glaucome à angle ouvert, on utilise un ou plusieurs médicaments à usage local appartenant aux classes suivantes:

- β -bloquants et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui freinent la production d'humeur aqueuse;
- analogues des prostaglandines et cholinomimétiques qui facilitent l'évacuation de l'humeur aqueuse;
- α -sympathicomimétiques qui influencent à la fois la production et l'évacuation de l'humeur aqueuse;
- Les β -bloquants et les analogues des prostaglandines sont un premier choix.
- Les autres médicaments peuvent être indiqués en cas de contre-indication ou de réponse insuffisante aux β -bloquants ou aux analogues des prostaglandines.

16.5.1. Cholinomimétiques**Positionnement**

– Voir 16.5.

Contre-indications

– Iritis aigu et autres affections dans lesquelles le myosis est indésirable.

Effets indésirables

– Voir 16. *Ophthalmologie*

– Diminution temporaire de l'acuité visuelle avec des répercussions possibles sur l'aptitude à conduire, myopie transitoire (principalement chez les personnes jeunes) et irritation locale.

– Céphalées.

Précautions particulières

– Voir 16. *Ophthalmologie*

Pilocarpine**PILOCARPINE-ISOPTO (Novartis Pharma)**

pilocarpine, chlorhydrate collyre sol. 15 ml 10 mg/1 ml	R/b	○	5,86 €
15 ml 20 mg/1 ml	R/b	○	6,18 €
15 ml 40 mg/1 ml	R/		5,79 €
(contient: benzalkonium chlorure)			

16.5.2. Bêta-bloquants**Positionnement**

– Voir 16.5.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Asthme (surtout pour les β -bloquants non cardio-sélectifs: cartéolol, timolol); la BPCO est une contre-indication relative pour les β -bloquants non cardio-sélectifs.
- Bradycardie sinusale.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée.

Effets indésirables

– Voir 16. *Ophthalmologie*

– Effets indésirables systémiques des β -bloquants (entre autres bradycardie et bronchospasme, voir 1.5.). La prudence s'impose donc chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et les patients asthmatiques. Après l'application, comprimer le canal nasolacrimal pendant 1 à 2 minutes au niveau de l'angle interne de l'œil et maintenir les yeux fermés sans cligner pour minimiser l'absorption systémique.

Interactions

– Diminution de l'effet des β_2 -mimétiques en inhalation en cas d'association à des β -bloquants sous forme de gouttes oculaires (surtout les non cardio-sélectifs: cartéolol, timolol).

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

Bétaxolol

BETOPTIC (Novartis Pharma) Ⓢ			
bétaxolol (chlorhydrate)			
collyre susp. S.			
5 ml 2,5 mg/1 ml	R/b	○	8,50 €
collyre sol.			
5 ml 5 mg/1 ml	R/b	○	7,66 €
(contient: benzalkonium chlorure)			

Cartéolol

ARTEOPTIC (Bausch & Lomb) Ⓢ			
cartéolol, chlorhydrate			
collyre lib. prol. LA			
3 x 3 ml 20 mg/1 ml	R/b	○	19,50 €
(contient: benzalkonium chlorure)			

ARTEOPTIC (PI-Pharma) Ⓢ			
cartéolol, chlorhydrate			
collyre lib. prol. LA			
3 x 3 ml 20 mg/1 ml	R/b	○	19,50 €
(contient: benzalkonium chlorure; importation parallèle)			

CARTEABAK (Thea) Ⓢ			
cartéolol, chlorhydrate			
collyre sol. [sans cons.]			
1 x 5 ml 20 mg/1 ml	R/b	⊖	10,01 €

CARTEOL (Meda Pharma) Ⓢ			
cartéolol, chlorhydrate			
collyre sol.			
3 x 5 ml 20 mg/1 ml	R/b	○	19,93 €
(contient: benzalkonium chlorure)			

Timolol

GELTIM (Thea) Ⓢ			
timolol (maléate)			
gel (unidosé) oph. [sans cons.]			
90 x 0,4 mg/0,4 g	R/b	⊖	20,63 €

TIMABAK (Thea) Ⓢ			
timolol (maléate)			
collyre sol. [sans cons.]			
5 ml 2,5 mg/1 ml	R/b	⊖	9,19 €
5 ml 5 mg/1 ml	R/b	○	9,35 €

TIMO-COMOD (Ursapharm) Ⓢ			
timolol (maléate)			
collyre sol. [sans cons.]			
10 ml 5 mg/1 ml	R/b	⊖	10,05 €

TIMOLOL FALCON (Novartis Pharma) Ⓢ			
timolol (maléate)			
collyre sol.			
5 ml 5 mg/1 ml	R/b	⊖	6,00 €
(contient: benzalkonium chlorure)			

TIMOPTOLGEL (Santen) Ⓢ			
timolol (maléate)			
collyre lib. prol. Ocumeter Plus			
2,5 ml 5 mg/1 ml	R/		4,67 €
(contient: benzododécinium bromure)			

16.5.3. Alpha-sympathicomimétiques

Positionnement

– Voir 16.5.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophthalmologie
 – Conjonctivite allergique (surtout avec l'apraclonidine).
 – Sécheresse de la bouche, sédation, malaise général: rare.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

ALPHAGAN (Allergan)

brimonidine, tartrate			
collyre sol.			
1 x 5 ml 2 mg/1 ml	R/		18,84 €
3 x 5 ml 2 mg/1 ml	R/b	⊖	18,85 €
(contient: benzalkonium chlorure)			

IOPIDINE (Novartis Pharma)

apraclonidine (chlorhydrate)			
collyre sol.			
5 ml 5 mg/1 ml	R/		13,46 €
(utilisé dans le cadre d'un traitement au laser du segment antérieur de l'œil; contient: benzalkonium chlorure)			

16.5.4. Analogues des prostaglandines

Positionnement

– Voir 16.5.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophthalmologie
 – Accentuation de la pigmentation de l'iris et des paupières; hypertrichose des cils.
 – Récidive ou réaction d'une uvéite.
 – Suspicion d'un œdème maculaire cystoïde chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'inflammation intra-oculaire, pseudophakie et aphakie.
 – Rares réactions d'hypersensibilité.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

Bimatoprost**BIMATOPROST EG (EG)**

bimatoprost collyre sol. 3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/b ⊖ (contient: benzalkonium chlorure)	18,23 €
--	---------

LUMIGAN (Allergan)

bimatoprost collyre sol. (unidose) [sans cons.] 30 x 0,12 mg/0,4 ml R/ 90 x 0,12 mg/0,4 ml R/b! ⊖	29,81 € 34,85 €
collyre sol. 3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/ (contient: benzalkonium chlorure)	37,27 €

Latanoprost**LATANOPROST EG (EG)**

latanoprost collyre sol. 1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖	10,10 €
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖ (contient: benzalkonium chlorure)	17,53 €

LATANOPROST PFIZER (Pfizer)

latanoprost collyre sol. 1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/ (contient: benzalkonium chlorure)	14,47 €
--	---------

LATANOTEARS (Meda Pharma)

latanoprost collyre sol. 3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖ (contient: benzalkonium chlorure)	17,81 €
---	---------

MONOPROST (Thea)

latanoprost collyre sol. (unidose) [sans cons.] 30 x 10 µg/0,2 ml R/b! ⊖	15,03 €
90 x 10 µg/0,2 ml R/b! ⊖	29,28 €

XALATAN (Upjohn)

latanoprost collyre sol. 1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖	10,46 €
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖ (contient: benzalkonium chlorure)	17,81 €

XALOF (Horus)

latanoprost collyre sol. (unidose) [sans cons.] 90 x 10 µg/0,2 ml R/b! ⊖	28,72 €
--	---------

Tafuprost**SAFLUTAN (Santen)**

tafuprost collyre sol. (unidose) [sans cons.] 30 x 4,5 µg/0,3 ml R/	31,06 €
---	---------

Travoprost**TRAVATAN (Novartis Pharma)**

travoprost collyre sol. 3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b ⊖ (contient: polyquad)	18,34 €
---	---------

TRAVOPROST EG (EG)

travoprost collyre sol. 1 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b ⊖	9,20 €
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b ⊖ (contient: benzalkonium chlorure)	18,34 €

TRAVOPROST SANDOZ (Sandoz)

travoprost collyre sol. 3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b ⊖ (contient: benzalkonium chlorure)	18,34 €
--	---------

VIZITRAV (Bausch & Lomb)

travoprost collyre sol. [sans cons.] 1 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b! ⊖	13,46 €
---	---------

16.5.5. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique**Positionnement**

– Voir 16.5.

Contre-indications

- Acidose hyperchlorémique.
- Allergie aux sulfamidés.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 16. *Ophthalmologie*
- Réactions locales telles qu'irritation, hyperémie conjonctivale, vue trouble.
- Goût amer.
- Rare: réactions d'hypersensibilité; réactions générales (fatigue).

Précautions particulières

– Voir 16. *Ophthalmologie*

AZOPT (Novartis Pharma) ʒʃ

brinzolamide collyre susp. 5 ml 10 mg/1 ml R/b ⊖	13,48 €
(contient: benzalkonium chlorure)	

TRUSOPT (Santen) ʒʃ

dorzolamide (chlorhydrate) collyre sol. Ocumeter Plus 5 ml 20 mg/1 ml R/b ⊖	11,70 €
(contient: benzalkonium chlorure)	

16.5.6. Associations**Positionnement**

– Voir 16.5.

Contre-indications

- Associations contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Voir 16. *Ophthalmologie*
- Réactions d'hypersensibilité: rare.

Précautions particulières

– Voir 16. *Ophthalmologie*

Bêta-bloquant + alpha-sympathicomimétique**COMBIGAN (Allergan) Ⓢ**

brimonidine, tartrate 2 mg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 5 ml R/b! ○ 43,70 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

Bêta-bloquant + analogue des prostaglandines**DUOTRAV (Novartis Pharma) Ⓢ**

travoprost 40 µg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 2,5 ml R/b ⊖ 22,33 €
 (contient: polyquad)

GANFORT (Allergan) Ⓢ

bimatoprost 0,3 mg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 3 ml R/ 60,53 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

LATANOPROST-TIMOLOL APOTEX (Apotex) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 2,5 ml R/b ⊖ 16,72 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

LATANOPROST / TIMOLOL EG (EG) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 2,5 ml R/b ⊖ 17,30 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

TIMOLATEARS (Meda Pharma) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 2,5 ml R/b ⊖ 17,31 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

TRAVOPROST / TIMOLOL EG (EG) Ⓢ

travoprost 40 µg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 2,5 ml R/b ⊖ 22,33 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

XALACOM (Upjohn) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 2,5 ml R/b ⊖ 17,31 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

Bêta-bloquant + inhibiteur de l'anhydrase carbonique**AZARGA (Novartis Pharma) Ⓢ Ⓢ**

brinzolamide 10 mg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre susp.
 3 x 5 ml R/b! ⊖ 35,79 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

COSOPT (Santen) Ⓢ Ⓢ

dorzolamide (chlorhydrate) 20 mg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol. Sine Conservans [sans cons.]
 1 x 10 ml R/b! ⊖ 23,64 €
 collyre sol. Unit Dose [sans cons.]
 60 x 0,2 ml R/ 19,68 €

DORZOLAMIDE / TIMOLOL EG (EG) Ⓢ Ⓢ

dorzolamide (chlorhydrate) 20 mg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 1 x 5 ml R/b ⊖ 9,11 €
 3 x 5 ml R/b ⊖ 18,04 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

DUALKOPT (Thea) Ⓢ Ⓢ

dorzolamide (chlorhydrate) 20 mg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol. [sans cons.]
 1 x 10 ml R/b! ⊖ 24,67 €

TENSOCMYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓢ

dorzolamide (chlorhydrate) 20 mg/1 ml
 timolol (maléate) 5 mg/1 ml
 collyre sol.
 3 x 5 ml R/b ⊖ 18,04 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

Alpha-sympathicomimétique + inhibiteur de l'anhydrase carbonique**SIMBRINZA (Novartis Pharma) Ⓢ**

brinzolamide 10 mg/1 ml
 brimonidine, tartrate 2 mg/1 ml
 collyre susp.
 3 x 5 ml R/b! ○ 43,23 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

16.6. ANESTHÉSQUES LOCAUX**Positionnement**

– Les anesthésiques locaux ne peuvent être utilisés en ophtalmologie qu'à des fins thérapeutiques ou diagnostiques spécifiques. Ils ne peuvent pas être remis au patient. En cas de douleur intense, il faut administrer des analgésiques par voie orale.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophtalmologie
 – Réactions allergiques.
 – Lésions graves et irréversibles de la cornée.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophtalmologie
 – Des infections sous-jacentes peuvent être masquées.
 – La régénération épithéliale de la cornée est ralentie.

ALCAINE (Alcon)

proxymétacaine, chlorhydrate
 collyre sol.
 15 ml 5 mg/1 ml R/ 6,82 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

MINIMS CHLORHYDRATE DE TETRACAINE (Bausch & Lomb)	LIPOSIC (Bausch & Lomb)		
tétracaïne, chlorhydrate collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 5 mg/0,5 ml R/	carbomère gel opht. 10 g 2 mg/1 g (contient: cétiridime)	19,02 €	7,29 €
MINIMS OXYBUPROCAINE CHLORHYDRATE (Bausch & Lomb)	THILO-TEARS (Alcon)		
oxybuprocaine, chlorhydrate collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 2 mg/0,5 ml R/	carbomère gel opht. 10 g 3 mg/1 g (contient: benzalkonium chlorure)	19,02 €	10,08 €
MONOFREE OXYBUPROCAINE (Thea)	VIDISIC (Bausch & Lomb)		
oxybuprocaine, chlorhydrate collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 1,6 mg/0,4 ml R/	carbomère gel opht. 10 g 2 mg/1 g (contient: cétiridime)	12,11 €	7,69 €
OPHTESIC (Horus)			
lidocaïne, chlorhydrate gel (unidose) opht. [sans cons.] 20 x 70 mg/3,5 g R/		115,99 €	
UNICAINE (Thea)			
oxybuprocaine, chlorhydrate collyre sol. 10 ml 4 mg/1 ml R/ (contient: chlorhexidine)		5,85 €	

Dextran + hypromellose

TEARS NATURALE (Alcon)			
dextran 1 mg/1 ml hypromellose 3 mg/1 ml collyre sol. 15 ml (contient: benzalkonium chlorure)			6,26 €

Hypromellose

ISOPTO TEARS (Alcon)			
hypromellose collyre sol. 15 ml 5 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)			4,21 €

Povidone

OCULOTECT (Alcon)			
povidone collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 20 mg/0,4 ml			7,39 €

SICCAGENT (Alcon)			
povidone collyre sol. 10 ml 20 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)			6,51 €

Autres larmes artificielles

DURATEARS (Alcon)			
lanoline (liquide) 30 mg/1 g paraffine (liquide) 30 mg/1 g vaseline 940 mg/1 g pommade opht. [sans cons.] 3,5 g			5,61 €

16.7. LARMES ARTIFICIELLES**Positionnement**

- Voir *Folia de mai 2020*.
- Les larmes artificielles sont appliquées plusieurs fois par jour sous forme de collyre, de gel ou d'onguent. Les larmes artificielles sous forme d'onguent sont habituellement réservées aux formes graves de sécheresse oculaire, et sont appliquées avant le coucher.
- Les larmes artificielles protègent la cornée contre le dessèchement et la détérioration des cellules épithéliales.
- Il n'est pas clair si les différences de composition engendrent des différences en termes d'efficacité.
- Les larmes artificielles multidoses enregistrées comme médicaments contiennent des agents conservateurs susceptibles de provoquer des réactions allergiques. Des larmes artificielles multidoses sans conservateurs sont disponibles en vente libre et enregistrées comme dispositifs médicaux.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 16. *Ophthalmologie*

Carbomère

LACRINORM (Bausch & Lomb)			
carbomère gel opht. 10 g 2 mg/1 g (contient: benzalkonium chlorure)		7,69 €	

16.8. AGENTS DE DIAGNOSTIC EN OPHTALMOLOGIE

Le vert d'indocyanine, notamment utilisé pour l'angiographie ophtalmologique, est abordé au point 19.4.

COMBIFLURE (Santer)			
fluorescéine, sodium 1,25 mg/1 ml oxybuprocaine, chlorhydrate 3 mg/1 ml collyre sol. 5 ml R/ (contient: chlorobutanol)			20,17 €

FLUORESCÉINE FAURE (SERB)

fluorescéine, sodium sol. inj. i.v. [amp.] 10 x 500 mg/5 ml	R/	42,90 €
---	----	---------

FLUORESCÉINE SODIUM STEROP (Sterop)

fluorescéine, sodium sol. inj. i.v. [amp.] 10 x 1 g/5 ml	R/	61,88 €
100 x 1 g/5 ml	R/	503,88 €

MINIMS FLUORESCÉINE SODIQUE

(Bausch & Lomb)

fluorescéine, sodium collyre sol. (unidosse) [sans cons.] 20 x 10 mg/0,5 ml	R/	19,02 €
---	----	---------

TRIESENCE (Novartis Pharma) ©

triamcinolone, acétonide susp. inj. i.vitr. [flac.] 1 x 40 mg/1 ml	R/	100,30 €
--	----	----------

16.9. MÉDICAMENTS UTILISÉS EN CHIRURGIE OCULAIRE**APROKAM (Thea)**

céfuroxime (sodium) sol. inj. (pdr) i.camér. [flac.] 10 x 50 mg	R/	116,20 €
---	----	----------

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidone iodée sol. irrig. ophth. [sans cons.] 20 x 20 ml 50 mg/1 ml		41,16 €
--	--	---------

MIOSTAT (Alcon)

carbocol sol. inj. i.ocul. [flac.] 12 x 0,15 mg/1,5 ml	U.H.	[133 €]
--	------	---------

POVIDONE IODINE MINIMS (Bausch & Lomb)

povidone iodée collyre sol. (unidosse) [sans cons.] 20 x 25 mg/0,5 ml	R/	27,72 €
---	----	---------

XIMARACT (Bausch & Lomb)

céfuroxime (sodium) sol. inj. (pdr) i.camér. [flac.] 1 x 50 mg	R/	11,76 €
--	----	---------

16.10. MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES PATHOLOGIES DE LA RÉTINE**16.10.1. Médicaments utilisés pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens et des œdèmes maculaires secondaires****Positionnement**

– Voir *Folia de novembre 2011* et *Folia de janvier 2013*.

– L'affibercept, le brolucizumab et le ranibizumab sont des inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Ils sont utilisés en injection intravitréenne dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. L'affibercept et le ranibizumab sont aussi

utilisés pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens secondaires à une myopie pathologique, et pour le traitement de certaines formes d'œdème maculaire secondaires aux occlusions veineuses rétinienne et à la rétinopathie diabétique. Le ranibizumab est également utilisé pour le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante. Des études ont également rapporté des résultats favorables avec le bécacizumab, également un inhibiteur du VEGF (voir 13.2.1.), utilisé en injection intravitréenne, mais le conditionnement (flacon inf.) de la spécialité à base de bécacizumab n'est pas adapté à une utilisation en ophtalmologie, et ni la dégénérescence maculaire ni les œdèmes maculaires ne figurent comme indication dans le RCP de la spécialité à base de bécacizumab [voir *Folia de novembre 2011*].

– La vertéporfine provoque, après son activation par la lumière en présence d'oxygène, la formation de radicaux libres qui entraînent des lésions cellulaires au niveau de l'endothélium des néovaisseaux choroïdiens et conduisent à l'occlusion de ces vaisseaux.

– Divers compléments alimentaires sont utilisés dans le traitement de la dégénérescence maculaire; leur place exacte n'est pas claire; une étude à large échelle a montré un ralentissement limité de l'affection par la prise d'antioxydants et de zinc.

– Un implant à base de dexaméthasone est utilisé dans le traitement des inflammations intraoculaires et des œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses et au diabète.

Indications (synthèse du RCP)

– Affibercept, brolucizumab et ranibizumab: dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge.

– Affibercept et ranibizumab: dégradation de la vision résultant de l'œdème maculaire ou due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique.

– Ranibizumab: aussi baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne, rétinopathie diabétique proliférante, certaines formes de rétinopathie du prématuré.

– Vertéporfine: traitement photodynamique de certaines formes de néovascularisation choroïdienne.

– Dexaméthasone implant intravitréen: baisse d'acuité visuelle secondaire à un œdème maculaire diabétique ou une occlusion veineuse rétinienne ou lié à une uvéite postérieure.

Effets indésirables

- Afibercept, brolocizumab et ranibizumab: baisse d'acuité visuelle, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte et corps flottants vitréens; rarement endophtalmie, décollement ou déchirure de la rétine, le plus souvent dus à la procédure d'administration; risque théorique d'évènements thromboemboliques.
- Vertéporfine: troubles visuels et diminution généralement transitoire et réversible de l'acuité visuelle, douleur, œdème, inflammation et éruption au site d'injection (sévère en cas d'extravasation), photosensibilisation.
- Dexaméthasone implant intravitréen: hypertonie oculaire, inflammation intraoculaire, cataracte, céphalées, rarement endophtalmie, rétinite nécrosante, décollement ou déchirure de la rétine.

Précautions particulières

- Vertéporfine: éviter d'exposer la peau non protégée et les yeux à une source de lumière directe ou vive pendant la perfusion et les 48 heures qui suivent (entre autres en portant des lunettes teintées).

BEOVU (Novartis Pharma) ▼ ▽

brolocizumab (biosynthétique)
sol. inj. i.vitr. [ser. préremplie, 120 mg/1 ml]
1 x 19,8 mg/0,165 ml U.H. [663 €]

EYLEA (Bayer) ▽

afibercept (biosynthétique)
sol. inj. i.vitr. [flac., 40 mg/1 ml]
1 x 4 mg/0,1 ml R/b! ○ 717,55 €
sol. inj. i.vitr. [ser. préremplie, 40 mg/1 ml]
1 x 3,6 mg/0,09 ml R/b! ○ 717,55 €

LUCENTIS (Novartis Pharma) ▽

ranibizumab (biosynthétique)
sol. inj. i.vitr. [ser. préremplie, 10 mg/1 ml]
1 x 1,65 mg/0,165 ml R/b! ○ 717,55 €

OZURDEX (Allergan) ▽

dexaméthasone
implant i.vitr. [pistolet pour implant]
1 x 700 µg U.H. [1.048 €]

VISUDYNE (Eurocept)

vertéporfine
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 15 mg R/b! ○ 937,99 €

16.10.2. Médicaments utilisés dans la traction vitréo-maculaire**JETREA (Inceptua) ▽**

ocriplasmine (biosynthétique)
sol. inj. i.vitr. [flac.]
1 x 0,375 mg/0,3 ml U.H. [3.182 €]

16.10.3. Médicaments utilisés dans les neuropathies optiques héréditaires**Positionnement**

- L'idébénone est un antioxydant utilisé dans la neuropathie optique héréditaire de Leber.

Interactions

- L'idébénone est un inhibiteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

- L'usage pendant la grossesse est déconseillé en raison de cas d'avortements spontanés mentionnés chez des femmes exposées à l'idébénone pendant la grossesse.

RAXONE (Santhera) ▼

idébénone
compr. pellic.
180 x 150 mg U.H. [5.830 €]
(médicament orphelin)

16.11. CELLULES ÉPITHÉLIALES CORNÉENNES AUTOLOGUES**Indications (synthèse du RCP)**

- Traitement des formes modérées à sévères de la déficience en cellules souches limbiques causées par des brûlures oculaires chimiques ou thermiques.

HOLOCLAR (Holostem) ▼ ▽

cellules épithéliales cornéennes autologues
substitut de tissu vivant implant.
[79 000 à 316 000 cellules/1 cm²]
1 x 300.000 à 1.200.000 cellules/3,8 cm²
U.H. [100.700 €]
(médicament orphelin)

17. Oto-Rhino-Laryngologie

- 17.1. Médicaments à usage otique
- 17.2. Maladie de Ménière, vertiges et mal des transports
- 17.3. Rhinite et sinusite
- 17.4. Affections oropharyngées

17.1. MÉDICAMENTS À USAGE OTIQUE

Ce chapitre reprend:

- les associations d'un corticostéroïde et d'un antibiotique
- les céruménolytiques
- les anesthésiques locaux
- diverses associations.

Certaines gouttes anti-infectieuses à usage ophtalmique (ciprofloxacine et les associations chloramphénicol + dexaméthasone (voir 16.2.4.1.), et bacitracine + néomycine (voir 16.1.2.)) sont aussi utilisées par voie auriculaire. Ne sont mentionnées ci-dessous que les préparations à usage exclusivement auriculaire.

Positionnement

– En cas d'otite externe, la priorité consiste à traiter la douleur et à nettoyer, assécher et décongestionner le conduit auditif. Les preuves d'efficacité d'un traitement par des gouttes auriculaires sont limitées. En cas de tympan intact, le premier choix consiste en des gouttes auriculaires en préparation magistrale, p.ex. «Hydrocortisone - Solution auriculaire acide à 1% FTM», gouttes auriculaires à base d'acétotartrate d'aluminium à 1,2% (solution de Burow diluée), ou des gouttes auriculaires (ou ophtalmiques) contenant une quinolone (voir 16.1.2.3.). En cas de perforation du tympan, une solution de Burow diluée ou des gouttes contenant une quinolone sont le premier choix. Lorsque l'otite externe ne guérit pas, ou en cas d'otite externe récidivante, il convient d'envisager la possibilité d'une infection fongique. Il est important d'être attentif aux facteurs déclenchant une infection fongique (séjours répétés dans l'eau, eczéma du conduit auditif externe, grattage) afin d'éviter les récurrences. Un traitement antibiotique par voie systémique est indiqué en cas d'absence de réponse au traitement local, en cas de diabète ou d'immunosuppression [voir *Folia de septembre 2017*].

– Dans les infections aiguës de l'oreille moyenne, l'utilisation de gouttes auriculaires n'a pas d'intérêt.

– Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2019)

- Un écoulement par les aérateurs transtympaniques s'arrête généralement sans traitement. Par rapport à une politique attentiste ou à l'utilisation d'antibiotiques oraux, les antibiotiques locaux (sélection : ciprofloxacine gouttes auriculaires, voir 16.1.2.) peuvent raccourcir la durée de l'écoulement.
- Les gouttes auriculaires contenant un anesthésique local ont tout au plus un effet symptomatique de courte durée et sont contre-indiquées en cas de perforation tympanique.
- Certaines associations ont un rapport bénéfice/risque défavorable (*Posol.* –).

Contre-indications

– Lorsque le tympan est perforé, les anesthésiques locaux, la néomycine et la polymyxine B sont contre-indiqués en raison du risque de surdité de perception irréversible.

Effets indésirables

- Réactions allergiques, surtout avec la néomycine et les sulfamidés, mais aussi avec les gouttes céruménolytiques.
- Ototoxicité en cas de tympan perforé: anesthésiques locaux, néomycine et polymyxine B.
- Atrophie et perforation du tympan, prolifération microbienne en cas d'utilisation prolongée de corticostéroïdes à usage otique.

Précautions particulières

- Lorsque le tympan est perforé, il faut mettre en balance la toxicité potentielle des antibiotiques au niveau de la cochlée et le bénéfice escompté.
- Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation locale d'antibiotiques qui sont également utilisés par voie générale, étant donné que l'utilisation locale peut entraîner des réactions d'hypersensibilité lors d'un usage systémique ultérieur, et le développement de résistances.
- Ne pas utiliser les gouttes otiques à base d'antibiotiques pendant plus d'une semaine en raison du risque d'infection mycosique parfois tenace.

Interactions

– La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

17.1.1. Corticostéroïdes + antibiotiques**POLYDEXA (Therabel) Ⓢ**

dexaméthasone, métrasulfobenzoate sodique
1 mg/1 ml
néomycine, sulfate 6.500 UI/1 ml
polymyxine B, sulfate 10.000 UI/1 ml
gtts sol. auric.
10 ml R/ 4,14 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

17.1.2. Céruménolytiques**CERULYX (Bausch & Lomb)**

xylo
gtts sol. auric.
10 ml 455 mg/10 ml 8,06 €

17.1.3. Anesthésiques locaux**OTIPAX (Biocodex)**

lidocaïne, chlorhydrate
gtts sol. auric.
16 g 10 mg/1 g R/ 5,85 €

OTOCALMINE (Pharmacobel)

lidocaïne (chlorhydrate)
gtts sol. auric.
18 ml 20 mg/1 g R/ 5,50 €

17.1.4. Associations**PANOTILE (Zambon) Ⓢ**

fludrocortisone, acétate 1 mg/1 ml
lidocaïne, chlorhydrate 40 mg/1 ml
néomycine, sulfate 7.500 UI/1 ml
polymyxine B, sulfate 10.000 UI/1 ml
gtts sol. auric.
10 ml R/ 5,95 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

17.2. MALADIE DE MÉNIÈRE, VERTIGES ET MAL DES TRANSPORTS**17.2.1. Maladie de Ménière****Positionnement**

– Voir *Folia de mars 2009.*

– La place des médicaments dans la prise en charge de la maladie de Ménière est très limitée.

- En cas de nausées et de vomissements causés par la maladie de Ménière, on peut utiliser les antiémétiques classiques (voir 3.4.).
- L'acétazolamide (voir 1.4.3.) est parfois utilisé *off-label*.
- La bétahistine n'a pas de place dans la prophylaxie des accès de vertiges chez les patients atteints de la maladie de Ménière. En outre, les

études cliniques n'ont pas montré de bénéfice sur les acouphènes, la perte d'audition et la qualité de vie.

– L'utilisation de bétahistine dans les vertiges en dehors du cadre de la maladie de Ménière n'est pas non plus fondée sur des preuves.

Contre-indications

– Phéochromocytome.

Effets indésirables

– Céphalées, troubles gastro-intestinaux (à prendre pendant le repas), rash, prurit.

Bétahistine

Posol. – (médicament à déconseiller)

BETAHISTINE APOTEX (Apotex)

bétahistine, dichlorhydrate
compr. (sec.)
84 x 16 mg R/cx ⊖ 10,52 €

BETAHISTINE EG (EG)

bétahistine, dichlorhydrate
compr.
100 x 8 mg R/cx ⊖ 8,97 €
42 x 16 mg R/cx ⊖ 9,03 €
84 x 16 mg R/cx ⊖ 11,25 €
30 x 24 mg R/cx ⊖ 8,40 €
100 x 24 mg R/cx ⊖ 15,49 €

BETAHISTINE MYLAN (Mylan)

bétahistine, dichlorhydrate
compr.
100 x 8 mg R/cx ⊖ 8,63 €
84 x 16 mg R/cx ⊖ 10,59 €
compr. (sec.)
30 x 24 mg R/cx ⊖ 8,94 €
60 x 24 mg R/cx ⊖ 13,32 €
100 x 24 mg R/cx ⊖ 16,90 €

BETAHISTINE SANDOZ (Sandoz)

bétahistine, dichlorhydrate
compr. (sec.)
84 x 16 mg R/cx ⊖ 11,00 €

BETAHISTINE TEVA (Teva)

bétahistine, dichlorhydrate
compr. (sec.)
100 x 8 mg R/cx ⊖ 8,63 €
100 x 16 mg R/cx ⊖ 14,27 €

BETASERC (Mylan EPD)

bétahistine, dichlorhydrate
compr.
100 x 8 mg R/cx ⊖ 9,00 €
compr. (sec.)
42 x 16 mg R/cx ⊖ 9,23 €
84 x 16 mg R/cx ⊖ 11,28 €

17.2.2. Vertiges rotatoires**Positionnement**

– La cinnarizine (voir 1.10.) et la flunarizine (voir 10.9.2.1.) ont des propriétés des antagonistes du calcium et des antihistaminiques sédatifs ; elles sont parfois utilisées dans d'autres formes

de vertiges que la maladie de Ménière, sans beaucoup de preuves d'efficacité. Ce bénéfice incertain doit être mis en balance avec les éventuels effets indésirables, p.ex. le risque de dépression et de parkinsonisme [voir *Folia de mars 2009*].

– Dans ces formes de vertiges, il n'existe aucune preuve d'efficacité de la bêtahistine.

Contre-indications

– Cinnarizine + diméthylhydrate: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

– Somnolence, céphalées, sécheresse de bouche, douleurs abdominales.

ARLEVERTAN (Kela)

cinnarizine 20 mg		
diméthylhydrate 40 mg		
compr.		
20	R/	12,34 €
50	R/	26,84 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

17.2.3. Mal des transports

– En prévention du mal du transport (mal du voyage), une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée [voir *Folia de mai 2019*].

• Les antihistaminiques H₁ sédatifs avec un effet antiémétique [voir 12.4.1.] administrés 1/2 à 1 heure avant le départ sont utilisés. La méclozine (seulement disponible en préparation magistrale en Belgique), la diphenhydramine et le diméthylhydrate, entre autres, ont été évalués dans des études. En cas de voyages de longue durée, une deuxième dose peut être envisagée après quelques heures.

• La dompéridone et le métoclopramide [voir 3.4.1.] ne sont pas efficaces.

17.3. RHINITE ET SINUSITE

Ce chapitre reprend les médicaments à usage oral, les médicaments à usage nasal et les médicaments à inhaler.

Certains anticorps monoclonaux sont utilisés dans des formes sévères de polyposse naso-sinusienne: le dupilumab est discuté en 12.3.2.2. et l'omalizumab est discuté en 12.4.3..

17.3.1. Médicaments à usage oral

Sont repris ici:

- les vasoconstricteurs oraux
- les associations d'un vasoconstricteur oral + un antihistaminique H₁
- des médicaments divers

Les antihistaminiques H₁ par voie orale en préparations monocomposées sont discutés en 12.4.1..

Positionnement

– Voir *Folia d'octobre 2013*.

– Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est défavorable. Leur efficacité ne fait pas l'unanimité. Avec ces préparations, une grande prudence s'impose surtout chez les enfants et les personnes âgées en raison du risque accru d'effets indésirables; ces médicaments sont déconseillés chez les enfants de moins de 12 ans.

– Certaines préparations renferment en plus d'un vasoconstricteur, un antihistaminique H₁ ou du paracétamol. Cela ne se justifie pas: il n'y a pas de plus-value quant à l'efficacité et il convient de tenir compte des effets indésirables des différents constituants.

– Les antihistaminiques H₁, en préparations monocomposées ou en associations, ne se justifient que dans des affections allergiques.

– Le dupilumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine-4, est indiqué en cas de polyposse naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie, en addition aux corticostéroïdes par voie nasale (voir 12.3.2.2.).

Contre-indications

- Enfants de moins de 12 ans.
- Arythmies, coronaropathie, antécédents de maladie vasculaire cérébrale et hypertension sévère.
- Hyperthyroïdie.
- Personnes qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris dans les 14 jours qui précèdent.
- Pour quelques spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

– Vasoconstricteurs: même aux doses thérapeutiques, effets indésirables systémiques graves tels que hypertension, arythmies, convulsions, psychose et hallucinations, rétention urinaire, neuropathie optique ischémique, rarement infarctus et AVC.

– Antihistaminiques H₁: entre autres somnolence (voir 12.4.1.).

Grossesse et allaitement

– Vasoconstricteurs: diminution de la perfusion utéroplacentaire, irritabilité et tachycardie chez le fœtus.

– **Pseudoéphédrine: déconseillée pendant la grossesse en raison d'une suspicion d'effet tératogène (atteinte de la paroi abdominale avec hernie).**

Interactions

– Risque accru de tachycardie et d'hypertension liées aux sympathicomimétiques en cas d'association à un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO) ou à un antidépresseur tricyclique.

– Associations contenant du paracétamol: risque d'intoxication au paracétamol lorsque le patient n'est pas conscient de la présence de paracétamol dans la préparation et associe cela à une dose maximale de paracétamol.

Précautions particulières

– En raison d'un risque de neuropathie optique ischémique, la pseudoéphédrine doit être arrêtée en cas de perte ou de diminution de vision ou d'apparition de scotomes.

17.3.1.1. Vasoconstricteurs oraux

Pseudoéphédrine

Posol. – (médicament à déconseiller)

VASOCEDINE PSEUDOEPHEDRINE (Qualiphar) Ⓣ Ⓜ			
pseudoéphédrine, chlorhydrate			
compr. pellic.			
6 x 60 mg			2,76 €
30 x 60 mg	(R/)		8,75 €

17.3.1.2. Vasoconstricteur oral + antihistaminique H₁

Posol. – (médicament à déconseiller)

AERINAZE (MSD) Ⓣ Ⓜ			
pseudoéphédrine, sulfate 120 mg			
desloratadine 2,5 mg			
compr. lib. modif.			
10	R/		5,70 €

CIRRUS (UCB) Ⓣ Ⓜ			
pseudoéphédrine, chlorhydrate 120 mg			
cétirizine, dichlorhydrate 5 mg			
compr. lib. prol.			
14	(R/)		7,95 €

CIRRUS (Impexco) Ⓣ Ⓜ			
pseudoéphédrine, chlorhydrate 120 mg			
cétirizine, dichlorhydrate 5 mg			
compr. lib. prol.			
14	(R/)		7,95 €
(importation parallèle)			

CLARINASE (Bayer) Ⓣ Ⓜ			
pseudoéphédrine, sulfate 120 mg			
loratadine 5 mg			
compr. lib. prol. Repetabs			
14	(R/)		8,19 €

pseudoéphédrine, sulfate 240 mg			
loratadine 10 mg			
compr. lib. prol. Once Daily			
7	(R/)		8,75 €

RHINATHIOL ANTIRHINITIS (Sanofi Belgium)			
phényléphrine, chlorhydrate 10 mg			
chlorphénamine, maléate 4 mg			
compr. (sec.)			
40			7,74 €

phényléphrine, chlorhydrate 5 mg/5 ml			
chlorphénamine, maléate 2 mg/5 ml			
sirop sol.			
200 ml			8,70 €

RHINOSINUTAB (Johnson & Johnson Consumer) Ⓣ Ⓜ			
pseudoéphédrine, chlorhydrate 120 mg			
cétirizine, dichlorhydrate 5 mg			
compr. lib. prol.			
14	(R/)		6,95 €

17.3.1.3. Médicaments oraux divers en cas de rhinite

Un certain nombre de ces médicaments ont un rapport bénéfice/risque défavorable (*Posol.*–); pour les autres médicaments, aucune posologie n'est mentionnée étant donné que leur place n'est pas établie.

ANTICOLD (Tilman)			
Echinacea purpurea (suc)			
compr. pellic.			
20 x 180 mg			10,90 €

ECHINACIN LIQUIDUM (Meda Pharma)			
Echinacea purpurea (suc)			
sol. à diluer			
50 ml 0,8 g/1 g			9,35 €

KALOBAN (Schwabe)			
Pelargonium sidoides (extrait sec, EPs7630)			
compr. enr.			
21 x 20 mg			12,50 €
42 x 20 mg			23,90 €
63 x 20 mg			28,19 €

Pelargonium sidoides (extrait fluide, EPs7630)			
gtts sol.			
20 ml 0,82 g/1 ml			9,62 €
(1 ml = 21 gouttes = 0,82 g)			
sirop sol.			
100 ml 13,33 mg/5 ml			9,62 €

PARASINEG (EG) Ⓣ Ⓜ			
paracétamol 500 mg			
pseudoéphédrine, chlorhydrate 30 mg			
compr.			
30	(R/)		13,10 €
<i>Posol.</i> – (médicament à déconseiller)			

RHINOFEBRYL (Melisana) Ⓜ			
chlorphénamine, maléate 3,2 mg			
paracétamol 240 mg			
gél.			
30			7,78 €
<i>Posol.</i> – (médicament à déconseiller)			

SINUPHENE		
<i>(Johnson & Johnson Consumer)</i> © Ⓜ		
ibuprofène 200 mg pseudoéphédrine, chlorhydrate 30 mg compr. pellic. 24	R/	11,14 €

SINUTAB <i>(Johnson & Johnson Consumer)</i> © Ⓜ		
paracétamol 500 mg pseudoéphédrine, chlorhydrate 30 mg compr. 15		7,55 €
paracétamol 500 mg pseudoéphédrine, chlorhydrate 60 mg compr. Forte 20	(R/)	9,37 €
<i>Posol. – (médicament à déconseiller)</i>		

THERAFIXX-CAPITANASAL <i>(GSK)</i> © Ⓜ		
paracétamol 500 mg pseudoéphédrine, chlorhydrate 60 mg sol. (pdr, sachet) 14	(R/)	9,53 €
<i>Posol. – (médicament à déconseiller)</i>		

17.3.2. Médicaments à usage nasal

Sont repris ici :

- les solutions salines
- les vasoconstricteurs à usage nasal
- les médicaments contre la rhinite allergique à usage nasal
- divers.

17.3.2.1. Solutions salines

Il s'agit de solutions isotoniques de chlorure de sodium pour le rinçage du nez. Un grand nombre de solutions salines ne sont pas enregistrées comme médicaments.

Positionnement

– Certainement chez les jeunes enfants, l'instillation ou le rinçage du nez avec une solution saline isotonique (physiologique) est à préférer à un vasoconstricteur.

PHYSIOLOGICASOL <i>(Qualiphar)</i>		
chlorure, sodium sol. irrig. cut./nas./opht. (unidose) 30 x 405 mg/45 ml (0,9 %)		1,90 €

17.3.2.2. Vasoconstricteurs par voie nasale

Positionnement

– Voir *Folia de mars 2013 et Folia d'octobre 2013*.
– Ces médicaments n'ont qu'une place limitée dans la prise en charge de la rhinite; leur utilisation doit se limiter à 5 jours maximum.

Contre-indications

– Voir *Folia de mars 2013*

– Enfants de moins de 12 ans: sprays non pédiatriques et gouttes nasales contenant des vasoconstricteurs.
– Enfants de moins de 7 ans: toutes les préparations nasales contenant de l'éphédrine, de la phényléphrine, de la naphazoline ou de la tramazoline.

Effets indésirables

– Rebond de la congestion nasale donnant lieu à une consommation excessive du vasoconstricteur (*voir rubrique «Précautions particulières»*).
– Effets systémiques (hypertension, effets centraux tels qu'excitation voire convulsions), surtout chez l'enfant.

Précautions particulières

– Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés trop fréquemment (maximum 4 fois par jour) et surtout pas trop longtemps (5 jours maximum): un rebond de la congestion nasale à l'arrêt du traitement incite le patient à poursuivre l'utilisation du médicament, entraînant finalement une rhinite médicamenteuse.

Naphazoline

PRICIASOL <i>(Vemedla)</i>		
naphazoline, nitrate sol. spray nas. 20 ml 1 mg/1 ml		7,90 €

VASOCEDINE NAPHAZOLINE <i>(Qualiphar)</i>		
naphazoline, nitrate gtts sol. nas. 15 ml 1 mg/1 ml sol. spray nas. 15 ml 1 mg/1 ml		7,49 € 8,53 €

Oxymétazoline

NESIVINE <i>(P&G)</i>		
oxymétazoline, chlorhydrate gtts sol. nas. Sine Conservans Bébé 5 ml 0,1 mg/1 ml sol. spray nas. Sine Conservans Pédiatrie 10 ml 0,25 mg/1 ml sol. spray nas. 10 ml 0,5 mg/1 ml sol. spray nas. Sine Conservans 10 ml 0,5 mg/1 ml		7,57 € 6,97 € 7,64 € 7,46 €

VICKS SINEX <i>(Procter & Gamble)</i>		
oxymétazoline, chlorhydrate sol. spray nas. Aloe 15 ml 0,5 mg/1 ml		8,34 €

Tramazoline

RHINOSPRAY TRAMAZOLINE <i>(Sanofi Belgium)</i>		
tramazoline, chlorhydrate sol. spray nas. 15 ml 1,18 mg/1 ml sol. spray nas. Eucalyptus 10 ml 1,18 mg/1 ml		8,47 € 7,52 €

Xylométazoline

<i>NASA RHINATHIOL (Sanofi Belgium)</i>	
xylométazoline, chlorhydrate sol. spray nas. 10 ml 1 mg/1 ml	7,48 €
<i>NASASINUTAB (Johnson & Johnson Consumer)</i>	
xylométazoline, chlorhydrate sol. spray nas. 10 ml 1 mg/1 ml	6,97 €
<i>OTRIVINE DECONGESTIONNANT (GSK)</i>	
xylométazoline, chlorhydrate gts sol. nas. Enfant 10 ml 0,5 mg/1 ml	6,42 €
sol. spray nas. Sine Conservans Enfant 10 ml 0,5 mg/1 ml	7,50 €
gts sol. nas. 10 ml 1 mg/1 ml	6,42 €
sol. spray nas. 10 ml 1 mg/1 ml	7,39 €
sol. spray nas. Menthol 10 ml 1 mg/1 ml	7,42 €
<i>RHINIVEX (Apotex)</i>	
xylométazoline, chlorhydrate sol. spray nas. 10 ml 1 mg/1 ml	6,11 €
<i>XYLOMARIS (EG)</i>	
xylométazoline, chlorhydrate sol. spray nas. 10 ml 1 mg/1 ml	7,06 €

17.3.2.3. Médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique**Positionnement**

– Voir 12.4.1. et Fiche de Transparence «*Rhume des foins*»

– Les anticholinergiques à usage nasal n'ont qu'une place limitée dans le traitement symptomatique de l'écoulement nasal

– Les préparations qui contiennent un corticostéroïde ou un antihistaminique H₁ sont indiquées dans la rhinite allergique et dans la rhinite vasomotrice à éosinophiles. Les corticostéroïdes à usage nasal soulagent également les symptômes de conjonctivite. L'effet des corticostéroïdes à usage nasal est supérieur à celui des antihistaminiques H₁, mais il n'est obtenu qu'après quelques jours. Il n'y a pas de différences importantes en termes d'efficacité entre les différents corticostéroïdes.

– Il y a trop peu de données concernant l'utilisation de corticostéroïdes à usage nasal dans la rhinosinusite aiguë non allergique en première ligne; des études en deuxième ligne montrent un effet limité. Il est prouvé que les corticostéroïdes intranasaux sont efficaces dans la rhinosinusite chronique accompagnée de fréquentes exacerbations

– Le risque d'effets indésirables par absorption systémique de corticosté-

roïdes à usage local est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte; l'utilisation prolongée de doses élevées chez l'enfant est à éviter.

Effets indésirables

– Corticostéroïdes: épistaxis et irritation qui peuvent être partiellement évités en utilisant une bonne technique d'administration (pencher la tête en avant et pulvériser à distance de la cloison nasale).

Interactions

– La mométasone est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

17.3.2.3.1. Anticholinergiques

<i>ATRONASE (Sanofi Belgium)</i>	
ipratropium, bromure sol. spray nas. 180 dos. 20 µg/1 dos.	14,36 €
<i>Posol. 2 à 3 x p.j. 2 doses dans chaque narine</i>	

<i>RHINOSPRAY IPRATROPIUM (Sanofi Belgium)</i>	
ipratropium, bromure sol. spray nas. 180 dos. 40 µg/1 dos.	11,95 €
<i>Posol. 3 à 4 x p.j. 2 doses dans chaque narine</i>	

17.3.2.3.2. Corticostéroïdes**Budésonide**

La spécialité Rhinocort® n'est plus commercialisée depuis avril 2020.

Fluticasone

<i>AVAMYS (GSK) Ⓢ</i>	
fluticasone, furoate susp. spray nas. 120 dos. 27,5 µg/1 dos. R/c! Ⓢ	15,35 €
<i>Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine</i>	

<i>FLIXONASE AQUA (GSK) Ⓢ</i>	
fluticasone, propionate susp. spray nas. 120 dos. 50 µg/1 dos. R/c! Ⓢ	9,25 €
<i>Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine</i>	

<i>FLIXONASE AQUA (Pi-Pharma) Ⓢ</i>	
fluticasone, propionate susp. spray nas. 150 dos. 50 µg/1 dos. R/c! Ⓢ	10,40 €
<i>(importation parallèle)</i>	
<i>Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine</i>	

<i>OTRIVINE ANTI-ALLERGIE (GSK) Ⓢ ▽</i>	
fluticasone, propionate susp. spray nas. 120 dos. 50 µg/1 dos.	9,26 €
<i>Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine</i>	

Mométasone

MOMEPAK (Sandoz) ④ ▽
mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. 8,27 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

MOMETASONE EG (EG) ④
mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 9,44 €
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 16,18 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

MOMETASONE SANDOZ (Sandoz) ④
mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 9,35 €
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 16,17 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

MOMETASONE TEVA (Teva) ④
mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 9,46 €
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 16,19 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

MOMETEVA (Teva) ④ ▽
mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 9,30 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

NASONEX (MSD) ④
mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 9,34 €
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ④ 15,89 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

Triamcinolone

ALLEGRA NASAL (Sanofi Belgium) ▽
triamcinolone, acétonide
susp. spray nas.
120 dos. 55 µg/1 dos. 11,96 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

17.3.2.3.3. Antihistaminiques H₁

ALLERGODIL (Meda Pharma)
azélastine, chlorhydrate
sol. spray nas.
10 ml 1 mg/1 ml 12,20 €
Posol. 2 x p.j. 1 dose dans chaque narine

LIVOSTIN (Johnson & Johnson Consumer) ④
lévocabastine (chlorhydrate)
susp. spray nas.
100 dos. 50 µg/1 dos. 12,44 €
Posol. 2 x p.j. 2 doses dans chaque narine

17.3.2.4. Divers**Positionnement**

– Il existe peu de données relatives à l'efficacité de ces médicaments.
– Certains produits à usage ophtalmique peuvent aussi être utilisés au niveau du nez (*voir chapitre 16. Ophtalmologie*; la possibilité d'un usage nasal est mentionnée au niveau des produits).
– L'utilité des antiseptiques et antibiotiques locaux dans le nez est fortement mise en doute.
– Certaines associations contiennent des substances allergisantes.
– Les préparations qui contiennent des antibiotiques ou des corticostéroïdes sont à déconseiller (*Posol.* –).
– La framycétine est à déconseiller en raison du risque de réactions anaphylactiques.

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

– *Voir 17.3.2.2. et 17.3.2.3..*

DEXA-RHINOSPRAY DEXAMETHASONE / TRAMAZOLINE (Sanofi Belgium) ④
dexaméthasone, isonicotinate 20 µg/1 dos.
tramazoline, chlorhydrate 0,12 mg/1 dos.
susp. spray nas.
125 dos. R/ 13,68 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

FLUIMUCIL ANTIBIOTIC (Zambon)
thiampénicol, glycinate acétylcystéinate
sol. gtts/inhal. nébul. (pdr + solv.) endotrach./
inhal./nas. [flac. compte-gouttes]
1 x 400 mg + 4 ml solv. R/ 4,95 €
3 x 400 mg + 4 ml solv. R/ 9,95 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

OTRIVINE DUO (GSK)

ipratropium, bromure 84 µg/1 dos.
xylométazoline, chlorhydrate 70 µg/1 dos.
sol. spray nas.
70 dos. 8,29 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

SOFRAMYCINE (Melisana)

framycétine, sulfate
gtts sol. nas.
15 ml 7.800 UI/1 ml 4,90 €
sol. spray nas.
15 ml 7.800 UI/1 ml 5,41 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

SOFRASOLONE (Melisana) ④

framycétine, sulfate 7.800 UI/1 ml
naphazoline, nitrate 0,5 mg/1 ml
prednisolone, acétate 2,5 mg/1 ml
susp. spray nas.
10 ml 7,15 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

VIBROCIL (GSK)

diméthindène, maléate 0,25 mg/1 ml	
phényléphrine 2,5 mg/1 ml	
gts sol. nas.	
15 ml	5,87 €
sol. spray nas.	
15 ml	7,21 €
<i>Posol.</i> – (médicament à déconseiller)	

17.3.3. Médicaments à inhaler**Positionnement**

– Il n'est pas établi que les inhalations faites avec les préparations décrites ici donnent de meilleurs résultats que les inhalations avec de la vapeur d'eau.
– Une amélioration subjective a été observée avec certains constituants de ces préparations complexes dans des études de petite taille.

Contre-indications

– Enfants de moins de 2 ans.

Effets indésirables

– Irritation locale et réactions allergiques en cas de contact avec la peau.
– Spasmes laryngés lors de l'inhalation de certains de ces produits (entre autres le lévomenthol), surtout chez les enfants.
– Effets indésirables graves en cas d'ingestion accidentelle [voir *Folia d'avril 2008*].
– Camphre: intoxications sévères voire fatales en cas d'ingestion accidentelle.

Précautions particulières

– L'utilisation appropriée doit être bien expliquée (attention p.ex. aux brûlures en cas d'utilisation d'eau trop chaude).

VICKS VAPORUB (Procter & Gamble)

Eucalyptus (huile essentielle) 15 mg/1 g	
camphre 50 mg/1 g	
lévomenthol 27,5 mg/1 g	
térébenthine (huile essentielle) 50 mg/1 g	
thymol 2,5 mg/1 g	
pommade inhal. vapeur [pot]	
100 g	11,97 €

17.4. AFFECTIONS ORO-PHARYNGÉES

Ce chapitre reprend:

- les pastilles à sucer
- des médicaments divers
- les médicaments de la xérostomie.

Beaucoup de préparations utilisées dans les affections oropharyngées ne sont pas enregistrées comme médicaments; elles ne sont pas mentionnées ici.

Positionnement

– L'intérêt des traitements locaux dans les affections oropharyngées est limité.

– Il n'y a pas de preuves d'efficacité des antibiotiques et des antiseptiques utilisés localement au niveau de l'oropharynx.

– Dans les infections mycosiques de la bouche, la nystatine (voir 11.2.1.) et le miconazole (voir 11.2.3.) sont utilisés en application locale; un traitement par voie systémique n'est indiqué qu'en cas d'échec d'un traitement local ou chez les patients à risque élevé.

– Dans les angines à streptocoques et les abcès dentaires, l'administration par voie générale d'antibiotiques β -lactames peut être indiquée (voir 11.1.1.).

Indications (synthèse du RCP)

– Affections douloureuses au niveau de la bouche et du pharynx: stomatite, aphtes, gingivite.

– Solution à base de lidocaïne: en cas d'œsophago-gastroscopie et en cas d'aphtes douloureux.

Contre-indications

– Enfants (< 6 ans) pour la plupart des spécialités.

– Préparations contenant de la lidocaïne: lésions sévères des muqueuses buccales.

– Flurbiprofène: celles des AINS (voir 9.1.) et utilisation chez les enfants; insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

– Réactions allergiques, surtout avec les anesthésiques locaux, rarement avec la nystatine.

– Anesthésiques locaux: troubles de la déglutition.

– Chlorhexidine: coloration réversible des dents.

Interactions

– Le flurbiprofène est un substrat du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La lidocaïne est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Éviter de traiter des lésions d'origine indéterminée par un traitement symptomatique prolongé afin de ne pas retarder le diagnostic d'affections graves.

– Les bains de bouche par des solutions antiseptiques sont à éviter chez les patients irradiés ou ayant été irradiés au niveau de la tête et du cou, et ce en raison du risque d'érosion des muqueuses.

– Povidone iodée: ne pas utiliser de façon prolongée vu le risque d'absorption de l'iode.

17.4.1. Comprimés à sucer

		<i>STREPSILS (Reckitt Benckiser)</i>	
		amylmétacrésol 0,6 mg	
		acide ascorbique 33,5 mg	
		ascorbate, sodium 74,9 mg	
		dichlorobenzylalcool 1,2 mg	
		past. orophar. Vit. C Orange	
		36	7,65 €
		amylmétacrésol 0,6 mg	
		dichlorobenzylalcool 1,2 mg	
		past. orophar. Miel/Citron	
		36	7,45 €
		past. orophar. Sans Sucre Citron	
		36	8,65 €
		past. orophar. Sans Sucre Fraise	
		36	8,65 €
		<i>STREPSILS + LIDOCAINE (Reckitt Benckiser)</i>	
		amylmétacrésol 0,6 mg	
		dichlorobenzylalcool 1,2 mg	
		lidocaïne, chlorhydrate 2 mg	
		past. orophar.	
		36	8,82 €
		<i>TYROTHRICINE-LIDOCAINE (Melisana)</i>	
		tyrothricine 1 mg	
		lidocaïne, chlorhydrate 2 mg	
		compr. à sucer orophar. Citron	
		48	6,70 €
17.4.1. Comprimés à sucer		17.4.2. Divers	
<i>BUCCOVERSO (Qualiphar)</i>		<i>COLLUDOL (Vemediä)</i>	
chlorhexidine, chlorhydrate 5 mg		hexamidine, diisétionate 1 mg/1 ml	
lidocaïne, chlorhydrate 1 mg		lidocaïne, chlorhydrate 2 mg/1 ml	
compr. à sucer orophar.		sol. spray orophar.	
36	9,85 €	30 ml	9,90 €
<i>COLLUTABS (Vemediä)</i>		<i>CORSODYL (GSK)</i>	
lidocaïne, chlorhydrate 2 mg		chlorhexidine, digluconate	
amylmétacrésol 0,6 mg		bain de bouche oromuq.	
dichlorobenzylalcool 1,2 mg		200 ml 10 mg/5 ml	5,96 €
past. orophar. goût Miel et Citron		gel dent./gingiv./oromuq.	
36	7,66 €	50 g 10 mg/1 g	5,85 €
<i>FLUBILARIN (Sandoz) ���</i>		sol. spray orophar.	
flurbiprofène		60 ml 2 mg/1 ml	7,65 €
past. orophar. (sans sucre)		<i>ELUDRIL (Pierre Fabre Sante)</i>	
24 x 8,75 mg	7,10 €	chlorhexidine, digluconate	
<i>FLURBIPROFEN EG (EG) ���</i>		gargarisme/bain de bouche	
flurbiprofène		200 ml 5 mg/5 ml	5,83 €
past. orophar.		400 ml 5 mg/5 ml	10,47 €
24 x 8,75 mg	7,76 €	<i>ISO-BETADINE (Meda Pharma)</i>	
<i>GOLASEPTINE-LIDOCAINE (SMB)</i>		povidone iodée	
chlorhexidine, chlorhydrate 5 mg		gargarisme/bain de bouche Buccale	
lidocaïne, chlorhydrate 1 mg		200 ml 50 mg/5 ml	6,05 €
compr. à sucer orophar.		<i>KAMILLOSAN (Meda Pharma)</i>	
40	8,70 €	Chamomilla recutita (extrait éthanolique)	
<i>LEMOCIN (EG)</i>		sol. cut./or./oromuq.	
tyrothricine 4 mg		100 ml	8,59 €
cétrimide 2 mg		250 ml	17,16 €
lidocaïne 1 mg		<i>MEDICA (Qualiphar)</i>	
compr. à sucer orophar.		chlorhexidine, digluconate 2 mg/1 ml	
50	9,20 €	lidocaïne, chlorhydrate 0,5 mg/1 ml	
<i>MEDICA (Qualiphar)</i>		sol. spray orophar. Lemon	
chlorhexidine, chlorhydrate 5 mg		30 ml	9,98 €
lidocaïne, chlorhydrate 1 mg		sol. spray orophar. Menthol	
compr. à sucer orophar. Fraise		30 ml	9,98 €
36	9,98 €		
compr. à sucer orophar. Lemon			
36	9,98 €		
compr. à sucer orophar. Menthol			
36	9,98 €		
compr. à sucer orophar. Miel			
36	9,98 €		
<i>MUCOANGIN (Sanofi Belgium)</i>			
ambroxol, chlorhydrate			
past. orophar. Cassis			
30 x 20 mg	9,35 €		
past. orophar. Citron			
30 x 20 mg	9,35 €		
past. orophar. Menthe			
30 x 20 mg	9,35 €		
<i>PIXIDIN (Amophar)</i>			
chlorhexidine, chlorhydrate			
compr. à sucer orophar.			
30 x 5 mg	5,94 €		
<i>STREPFEN (Reckitt Benckiser) ���</i>			
flurbiprofène			
past. orophar.			
24 x 8,75 mg	8,93 €		
past. orophar. Sans Sucre			
24 x 8,75 mg	8,93 €		

NEO-GOLASEPTINE (SMB)

benzéthonium, chlorure 0,44 mg/1 g
 chlorhexidine, digluconate 1,7 mg/1 g
 sol. spray orophar.
 30 g 8,95 €

PYRALVEX (Meda Pharma)

Rheum palmatum (dérivés anthraquinoniques) 4,8 mg/1 ml
 acide salicylique 10 mg/1 ml
 sol. gingiv./oromuq.
 10 ml 6,74 €

SEPTOMIXINE (Septodont) ®

hydrocortisone, acétate 286 mg/1 g
 framycétine, sulfate 190.000 UI/1 g
 pâte dent.
 5 g U.H. [117 €]

STREPFEN (Reckitt Benckiser) Ⓔ

flurbiprofène
 sol. spray orophar.
 15 ml 8,75 mg/1 dos. 9,99 €

STREPSILS + LIDOCAINE (Reckitt Benckiser)

amylmétacrésol 2,2 mg/1 ml
 dichlorobenzylalcoool 4,5 mg/1 ml
 lidocaïne 6 mg/1 ml
 sol. spray orophar.
 20 ml 8,72 €

TEEJEL (Meda Pharma)

cétalkonium, chlorure 0,1 mg/1 g
 salicylate, choline 87 mg/1 g
 gel gingiv./oromuq.
 30 g 8,37 €

Contre-indications

– Pilocarpine: obstruction urogénitale ou gastro-intestinale.
 – Anétholtrithione: obstruction des voies biliaires, ictère sévère grave (RCP).

Effets indésirables

– Pilocarpine: stimulation cholinergique avec nausées, vomissements, sudation, sialorrhée, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension.

Posol. – (médicament à déconseiller)

SULFARLEM S25 (EG)

anétholtrithione
 compr. enr.
 60 x 25 mg 9,65 €

17.4.3. Médicaments de la xérostomie**Positionnement**

– Voir *Folia de janvier 2010*.
 – Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (voir *Intro. 6.2.3.*) représentent la cause la plus importante de bouche sèche.
 – Des cholinomimétiques telle la pilocarpine sont utilisés en cas d'insuffisance salivaire consécutive p.ex. à un syndrome de Sjögren, lorsque les glandes salivaires sont encore fonctionnelles.
 – Il n'existe actuellement plus de spécialité à base de pilocarpine à usage systémique. La pilocarpine peut être prescrite en magistrale (pilocarpine chlorhydrate 5 mg par gélule).
 – L'efficacité de l'anétholtrithione n'est pas prouvée.
 – Il existe différentes sortes de substituts salivaires et d'humidificateurs oraux; ces produits ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont pas mentionnés ici.

Indications (synthèse du RCP)

– L'anétholtrithione est proposée, sans beaucoup d'arguments, dans les insuffisances salivaires lorsque les glandes salivaires sont encore fonctionnelles.

18. Anesthésie

- 18.1. Anesthésie générale
18.2. Anesthésie locale

18.1. ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Pour les textes introductifs et les spécialités de ce sous-chapitre, voir www.cbip.be/anesthesie-generale

18.2. ANESTHÉSIE LOCALE

Les anesthésiques locaux sont des esters (benzocaïne, chloroprocaine, oxybuprocaine, procaine, proxymétacaïne, tétracaïne) ou des amides (articaine, bupivacaïne, lévobupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, prilocaïne, ropivacaïne). Un certain nombre d'entre eux sont exclusivement destinés à l'usage dentaire. Les anesthésiques locaux à usage otique ou oropharyngé sont mentionnés dans les chapitres correspondants (voir 17.1. et 17.4.). Les anesthésiques locaux à usage ophtalmique sont repris en 16.6.

Positionnement

- Certaines solutions d'anesthésiques locaux contiennent de l'adrénaline (épinéphrine) comme vasoconstricteur, dans le but de ralentir la résorption au niveau du site d'injection et ainsi prolonger la durée de l'anesthésie locale. De plus, les solutions peuvent contenir un agent conservateur.
- Les préparations contenant des anesthésiques locaux pour application cutanée sont utilisées dans le cas de petites interventions, de ponction veineuse ou en cas de douleur neurogène postherpétique.
- L'articaine est souvent utilisée en dentisterie en raison de sa bonne pénétration osseuse et de sa courte demi-vie. Il existe très peu d'études contrôlées permettant d'évaluer s'il existe des différences d'efficacité et d'effets indésirables entre les amides.

Contre-indications

- Les préparations qui contiennent de l'adrénaline ne peuvent pas, vu la possibilité de nécrose, être utilisées pour l'anesthésie des organes à circulation terminale tels que les doigts, les oreilles, le nez, les oreilles et le pénis.

Effets indésirables

- Réactions allergiques avec les esters (et rarement avec les amides); surtout des réactions locales; les réactions

anaphylactiques sont rares. Le diagnostic *in vitro* est impossible. L'hypersensibilité croisée est importante parmi les esters, mais elle est rare entre les esters et les amides.

- Réactions (pseudo)allergiques avec les agents conservateurs tels que les parabènes et les bisulfites.
- Toxicité au niveau du système nerveux central (agitation, anxiété, tremblements, convulsions) et du système cardiovasculaire (collapsus cardiovasculaire, bradycardie, troubles de la conduction cardiaque, arrêt cardiaque): surtout en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire. Les préparations à utiliser au niveau de la peau et des muqueuses peuvent aussi exposer à un risque de surdosage.
- Risque de lésions de la cornée en cas de contact avec les yeux.
- Préparations contenant de l'adrénaline: aussi hypertension, arythmies et angor, surtout en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire.
- Articaine: neurotoxicité un peu plus fréquente, probablement due aux concentrations plus élevées qui sont utilisées.
- Prilocaïne et benzocaïne: aussi méthémoglobinémie, surtout chez l'enfant et lors de l'application de grandes quantités.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: attention aux effets indésirables chez le nouveau-né, par exemple la bradycardie, lors de l'utilisation d'anesthésiques locaux pendant l'accouchement, comme lors d'une anesthésie péridurale. Une méthémoglobinémie fœtale a été signalée avec des doses élevées de prilocaïne.

Interactions

- La ropivacaïne et la lidocaïne sont des substrats du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). La bupivacaïne est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Les préparations qui contiennent de l'adrénaline doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints d'arythmies, d'ischémie coronarienne, d'hypertension artérielle et d'hyper-

thyroïdie, et chez les patients traités par un inhibiteur des MAO.

– Les préparations qui contiennent de l'adrénaline doivent être conservées entre 2 et 8°C, les préparations sans adrénaline peuvent être conservées à température ambiante.

– Anesthésiques locaux cutanés: éviter le contact avec les yeux. La quantité de produit à utiliser varie selon l'indication, l'endroit d'application et l'âge; une vérification minutieuse du RCP est recommandée.

– Certains emplâtres contiennent de l'aluminium (mentionné au niveau des spécialités). En cas d'IRM, de tels emplâtres doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir *Folia de septembre 2012*].

Anesthésiques locaux au niveau de la peau et des muqueuses

EMLA (Aspen)

lidocaïne 25 mg/1 g prilocaine 25 mg/1 g emplâtre médic. cut. Patch 2	R/	7,80 €
(contient: aluminium)		

lidocaïne 25 mg/1 g prilocaine 25 mg/1 g crème 1 x 5 g	R/	7,00 €
---	----	--------

RAPYDAN (Eurocept)

lidocaïne 70 mg/51 cm ² tétracaïne 70 mg/51 cm ² emplâtre médic. cut. 2	R/	19,96 €
--	----	---------

SEVERTOS (Grünenthal)

lidocaïne emplâtre médic. cut. 10 x 700 mg/140 cm ²	R/	40,57 €
--	----	---------

Posol. névralgies postherpétiques: 1 à max. 3 emplâtres 1 x p.j. à maintenir pendant max. 12 heures

VERSATIS (Grünenthal)

lidocaïne emplâtre médic. cut. 10 x 700 mg/140 cm ²	R/b/	○	38,30 €
30 x 700 mg/140 cm ²	R/b/	○	100,52 €

Posol. névralgies postherpétiques: 1 à max. 3 emplâtres 1 x p.j. à maintenir pendant max. 12 heures

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne pommade [5 %] 35 g 50 mg/1 g		6,52 €
--	--	--------

sol. spray laryngophar./oromuq. [10 %] 50 ml 10 mg/1 dos.		24,39 €
--	--	---------

(aussi utilisé en dentisterie; embouts à usage unique supplémentaires à se procurer séparément)

Anesthésiques locaux au niveau de l'urètre

INSTILLAGEL (Melisana)

lidocaïne, chlorhydrate 0,12 g/6 ml (20 mg/1 ml) chlorhexidine, digluconate 3,1 mg/6 ml (0,5 mg/1 ml)		
---	--	--

gel (unidoses) urétr. 10		16,39 €
-----------------------------	--	---------

lidocaïne, chlorhydrate 0,23 g/11 ml (20 mg/1 ml)		
--	--	--

chlorhexidine, digluconate 5,7 mg/11 ml (0,5 mg/1 ml)		
--	--	--

gel (unidoses) urétr. 10		21,98 €
-----------------------------	--	---------

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne, chlorhydrate gel (unidoses) urétr. [2 %] 10 x 200 mg/10 g		23,83 €
--	--	---------

gel urétr. [2 %] 1 x 30 g 20 mg/1 g		5,83 €
--	--	--------

Anesthésiques locaux injectables

AMPRES (Nordic Pharma)

chloroprocaine, chlorhydrate sol. inj. i.théc. [amp., 10 mg/1 ml] 10 x 50 mg/5 ml (1 %)	U.H.	[104 €]
---	------	---------

CHIROCAINE (AbbVie)

lévobupivacaïne (chlorhydrate) sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur. [amp., infiltr. locorégionale, 5 mg/1 ml] 10 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	U.H.	[39 €]
--	------	--------

sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur. [amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml] 10 x 75 mg/10 ml (0,75 %)	U.H.	[58 €]
---	------	--------

sol. perf. p.dural [sac, 1,25 mg/1 ml] 12 x 250 mg/200 ml (0,125 %)	U.H.	[318 €]
--	------	---------

CITANEST (Aspen)

prilocaine, chlorhydrate sol. inj. épilés./p.dural/p.neur. [flac., infiltr. locorégionale, 1 %] 1 x 500 mg/50 ml	U.H.	[5 €]
---	------	-------

sol. inj. épilés./p.dural/p.neur. [flac., infiltr. locorégionale, 2 %] 1 x 1 g/50 ml	U.H.	[5 €]
--	------	-------

LEVOBUPIVACAINE FRESSENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

lévobupivacaïne (chlorhydrate) sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur. [amp., infiltr. locorégionale, 5 mg/1 ml] 5 x 25 mg/10 ml (0,25 %)	U.H.	[14 €]
--	------	--------

sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur. [amp., infiltr. locorégionale, 5 mg/1 ml] 5 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	U.H.	[15 €]
---	------	--------

sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur. [amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml] 5 x 75 mg/10 ml (0,75 %)	U.H.	[22 €]
--	------	--------

sol. perf. p.dural [sac, 1,25 mg/1 ml] 5 x 125 mg/100 ml (0,125 %)	U.H.	[62 €]
---	------	--------

5 x 250 mg/200 ml (0,125 %)	U.H.	[103 €]
-----------------------------	------	---------

LIDOCAINE ACCORD (Accord)

lidocaïne, chlorhydrate	
sol. inj. i.m./i.v./p.dural/p.neur.	
[amp., infiltr. locorégionale, 20 mg/1 ml]	
20 x 200 mg/10 ml (2 %)	
	U.H. [18 €]
sol. inj. i.m./i.v./p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale, 10 mg/1 ml]	
1 x 200 mg/20 ml (1 %)	
	U.H. [2 €]
sol. inj. i.m./i.v./p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale, 20 mg/1 ml]	
1 x 400 mg/20 ml (2 %)	
	U.H. [2 €]

LINISOL (B. Braun)

lidocaïne, chlorhydrate	
sol. inj. i.v./s.c./i.derm./p.dural [amp., 1 %]	
20 x 100 mg/10 ml	U.H. [26 €]
sol. inj. i.v./s.c./p.dural [amp., 2 %]	
20 x 200 mg/10 ml	U.H. [27 €]

MARCAINE (Aspen)

bupivacaïne, chlorhydrate	
sol. inj. i.théc. Hyperbare	
[amp., infiltr. locorégionale, 0,5 %]	
5 x 20 mg/4 ml	U.H. [29 €]
sol. inj. p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale, 0,5 %]	
5 x 100 mg/20 ml	R/ 27,72 €

MARCAINE AVEC ADRENALINE (Aspen) Ⓞ

bupivacaïne, chlorhydrate 100 mg/20 ml (0,5 %)	
épinéphrine (hydrogénotartrate) 100 µg/20 ml	
(1/200.000)	
sol. inj. p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale]	
5 x 20 ml	R/ 27,72 €

NAROPIN (Aspen)

ropivacaïne, chlorhydrate	
sol. inj. i.théc. [amp., 5 mg/1 ml]	
5 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	
	R/ 32,84 €
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.	
[amp., infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]	
5 x 40 mg/20 ml (0,2 %)	
	R/ 28,31 €
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.	
[amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml]	
5 x 150 mg/20 ml (0,75 %)	
	R/ 40,75 €
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.	
[amp., infiltr. locorégionale, 10 mg/1 ml]	
5 x 200 mg/20 ml (1 %)	
	R/ 50,97 €
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]	
5 x 200 mg/100 ml (0,2 %)	
	R/ 79,18 €
5 x 400 mg/200 ml (0,2 %)	
	R/ 118,84 €

PROCAINE HCL STEROP (Sterop)

procaïne, chlorhydrate	
sol. inj. i.m./s.c. [amp., 1 %]	
10 x 10 mg/1 ml	R/ 11,67 €
10 x 20 mg/2 ml	R/ 11,46 €
10 x 50 mg/5 ml	R/ 11,34 €
10 x 100 mg/10 ml	R/ 11,67 €
sol. inj. i.m./s.c. [amp., 2 %]	
10 x 20 mg/1 ml	R/ 10,35 €
10 x 40 mg/2 ml	R/ 11,04 €
10 x 100 mg/5 ml	R/ 13,26 €
sol. inj. i.m./s.c. [amp., 4 %]	
3 x 80 mg/2 ml	R/ 6,72 €

ROPIVACAINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ropivacaïne, chlorhydrate	
sol. inj. i.théc. [amp., 5 mg/1 ml]	
5 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	
	U.H. [23 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.	
[amp., infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]	
5 x 40 mg/20 ml (0,2 %)	
	U.H. [19 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.	
[amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml]	
5 x 150 mg/20 ml (0,75 %)	
	U.H. [31 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.	
[amp., infiltr. locorégionale, 10 mg/1 ml]	
5 x 200 mg/20 ml (1 %)	
	U.H. [41 €]
sol. perf. p.dural/p.neur.	
[sac, infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]	
5 x 200 mg/100 ml (0,2 %)	
	U.H. [69 €]
5 x 400 mg/200 ml (0,2 %)	
	U.H. [109 €]

SCANDICAINE (Aspen)

mépivacaïne, chlorhydrate	
sol. inj. p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale, 1 %]	
5 x 200 mg/20 ml	R/ 20,67 €
sol. inj. p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale, 2 %]	
5 x 400 mg/20 ml	R/ 22,03 €

TACHIPRI (Nordic Pharma)

prilocaïne, chlorhydrate	
sol. inj. i.théc. Hyperbar [amp., 20 mg/1 ml]	
10 x 100 mg/5 ml (2 %)	U.H. [91 €]

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne, chlorhydrate	
sol. inj. i.v./i.artic./p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale, 1 %]	
1 x 200 mg/20 ml	R/ 3,58 €
sol. inj. i.v./i.artic./p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale, 2 %]	
1 x 400 mg/20 ml	R/ 3,74 €
(aussi pour usage en dentisterie)	

XYLOCAINE AVEC ADRENALINE (Aspen) Ⓞ

lidocaïne, chlorhydrate 200 mg/20 ml (1 %)	
épinéphrine (hydrogénotartrate) 100 µg/20 ml	
(1/200.000)	
sol. inj. i.artic./p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale]	
1 x 20 ml	R/ 4,42 €
lidocaïne, chlorhydrate 400 mg/20 ml (2 %)	
épinéphrine (hydrogénotartrate) 100 µg/20 ml	
(1/200.000)	
sol. inj. i.artic./p.dural/p.neur.	
[flac., infiltr. locorégionale]	
1 x 20 ml	R/ 4,42 €
(aussi pour usage en dentisterie)	

Anesthésiques locaux au niveau des muqueuses pour usage exclusif en dentisterie**HURRICAINE (Vedetar)**

benzocaïne	
gel gingiv./oromuq.	
28,5 g 200 mg/1 g	U.H. [28 €]

ORAQIX (Denta)

lidocaïne 25 mg/1 g	
prilocaïne 25 mg/1 g	
gel p.odont. [cart.]	
20 x 1,7 g	U.H. [118 €]

XOGEL (Septodont)

lidocaïne 50 mg/1 g		
cétrimide 1,5 mg/1 g		
gel gingiv./oromuq. Adulte		
50 g	U.H.	[74 €]
gel gingiv./oromuq. Enfants		
50 g	U.H.	[74 €]

XYLONOR (Septodont)

lidocaïne 50 mg/1 g		
cétrimide 1,5 mg/1 g		
tampon impr. gingiv./oromuq. Pellets		
200	U.H.	[74 €]
lidocaïne 150 mg/1 g		
cétrimide 1,5 mg/1 g		
sol. spray gingiv./oromuq. (alc.)		
36 g	U.H.	[48 €]

Anesthésiques locaux injectables pour usage exclusif en dentisterie*LIGNOSPAN (Septodont)*

lidocaïne, chlorhydrate 20 mg/1 ml (2 %)		
épinéphrine (hydrogénotartrate) 12,5 µg/1 ml		
		(1/80.000)
sol. inj. oromuq./s.muq. [cart.]		
50 x 1,8 ml	U.H.	[37 €]

MEPIVASTESIN (Denta)

mépivacaine, chlorhydrate		
sol. inj. s.muq. [cart.]		
50 x 1,7 ml 30 mg/1 ml (3 %)		
	U.H.	[21 €]

SCANDONEST (Septodont)

mépivacaine, chlorhydrate		
sol. inj. oromuq./s.muq. Sans Vasoconstricteur		[cart.]
50 x 1,7 ml 30 mg/1 ml (3 %)		
	U.H.	[37 €]

SEPTANEST (Septodont)

articaine, chlorhydrate 40 mg/1 ml (4 %)		
épinéphrine (hydrogénotartrate) 5 µg/1 ml		(1/200.000)
sol. inj. s.muq. Normal [cart.]		
50 x 1,7 ml	U.H.	[37 €]
articaine, chlorhydrate 40 mg/1 ml (4 %)		
épinéphrine (hydrogénotartrate) 10 µg/1 ml		(1/100.000)
sol. inj. s.muq. Special [cart.]		
50 x 1,7 ml	U.H.	[37 €]

UBISTESIN ADRENALINE (Denta)

articaine, chlorhydrate 40 mg/1 ml (4 %)		
épinéphrine (chlorhydrate) 5 µg/1 ml (1/200.000)		
sol. inj. dent. [cart.]		
50 x 1,7 ml	U.H.	[27 €]
articaine, chlorhydrate 40 mg/1 ml (4 %)		
épinéphrine (chlorhydrate) 10 µg/1 ml (1/100.000)		
sol. inj. dent. [cart.]		
50 x 1,7 ml	U.H.	[27 €]

19. Agents de diagnostic

Le chapitre 19. Agents de diagnostic n'est pas disponible dans la version imprimée. Pour ce chapitre (textes introductifs et spécialités), voir www.cbip.be/agents.de.diagnostic

20. Médicaments divers

- 20.1. Antidotes et chélateurs
- 20.2. Obésité
- 20.3. Maladies métaboliques congénitales
- 20.4. Médicaments homéopathiques

20.1. ANTIDOTES ET CHÉLATEURS

- Pour la prise en charge générale des intoxications, voir *Intro. 7.1.*

- A l'exception du glucose ou du glucagon administrés en cas d'hypoglycémie provoquée par des hypoglycémifiants, les antidotes spécifiques ne sont généralement pas appropriés pour un usage en première ligne. Les hôpitaux prenant en charge des cas d'intoxication aiguë doivent bien entendu disposer d'une série d'antidotes. La composition de cette liste sera établie sur base d'ouvrages classiques en toxicologie clinique et de préférence en concertation avec le Centre Antipoisons.

- Seuls les antidotes enregistrés comme médicaments sont mentionnés ici. Il existe en outre des antidotes qui sont disponibles auprès du Centre Antipoisons ou qui sont importés de l'étranger [voir *Folia de septembre 2013*]. Pour toute information, il est toujours possible de s'adresser au Centre Antipoisons (tél. 070 245 245 ou www.centreatipoisons.be).

20.1.1. Antidotes en cas d'intoxication médicamenteuse

20.1.1.1. Anticorps antidigoxine en cas d'intoxication digitalique

Positionnement

- En cas d'intoxication digitalique mettant la vie en danger, on utilise des anticorps antidigoxine. Il n'existe pas de spécialité enregistrée en Belgique. La spécialité Digifab® est disponible via le Centre Antipoisons.

20.1.1.2. Protamine comme antidote de l'héparine

Positionnement

- La protamine est l'antidote des héparines (voir 2.1.2.2.1.); la durée d'action de l'héparine étant plus longue que celle de la protamine, une seconde injection de protamine est souvent nécessaire. Pour les héparines de bas poids molé-

culaire, la neutralisation par la protamine est incomplète.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Hypotension et bradycardie.

Posologie

- 1.400 UI de protamine neutralisent environ 1.400 UI d'héparine ou 1.000 UI anti-Xa d'une héparine de bas poids moléculaire. Il convient toutefois de tenir compte du temps écoulé depuis l'administration de l'héparine.

PROTAMINE SULFAAT LEO (Leo)

protamine, sulfate
sol. inj./perf. i.v. [amp.]
5 x 7.000 UI/5 ml R/ 47,30 €

20.1.1.3. Vitamine K comme antidote des antagonistes de la vitamine K

Positionnement

- La vitamine K (phytoménadione = vitamine K₁) peut être utilisée par voie orale ou en injection intraveineuse lente en cas de surdosage des antagonistes de la vitamine K (voir 2.1.2.1.1.); il est souvent nécessaire de répéter l'administration de vitamine K. La vitamine K n'agit pas immédiatement. En cas de surdosage avec saignement important, il est important d'administrer des complexes de facteurs de coagulation (voir 2.2.1.).

20.1.1.4. Idarucizumab comme antidote du dabigatran

Positionnement

- L'idarucizumab, un antidote spécifique du dabigatran (voir 2.1.2.1.2.) peut être utilisé lorsqu'il est nécessaire de neutraliser rapidement les effets anticoagulants du dabigatran en cas de saignement important ou d'intervention urgente. Les données concernant son efficacité et son innocuité sont limitées [voir *Folia de mai 2016 et Folia de février 2018*].

PRAXBIND (Boehringer Ingelheim)

idarucizumab (biosynthétique)
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
2 x 2,5 g/50 ml U.H. [2.687 €]

20.1.1.5. Glucagon et glucose en cas d'hypoglycémie

Positionnement

– Dans les hypoglycémies iatrogènes, la prise orale de glucides à absorption rapide (p.ex. jus de fruit ou glucose) suivie de celle d'hydrates de carbone à absorption lente (p.ex. fruit ou pain) suffit chez le patient conscient.

– L'utilité du glucagon dans les hypoglycémies dues aux sulfamidés hypoglycémisants est controversée. L'administration de glucose par voie intraveineuse est à préférer. Le rôle du glucagon dans les hypoglycémies induites par des antidiabétiques plus récents n'est pas clair.

– Le glucagon existe sous forme injectable ou sous forme de poudre à administration intranasale. La poudre présente l'avantage d'être plus facile d'emploi et de ne pas devoir être conservée au réfrigérateur. Il n'est pas nécessaire d'inhaler après l'administration. La poudre nasale peut être administrée si le patient est inconscient.

– En cas d'hypoglycémie due à l'insuline, du glucagon peut être injecté par voie intramusculaire (0,5 à 1 mg), sous-cutanée (0,5 à 1 mg) ou par voie nasale (3 mg) : à ces faibles doses, les effets indésirables sont essentiellement des nausées et des vomissements.

– La durée d'action du glucagon est courte (40 minutes). Il convient de tenir compte de la réapparition possible de l'hypoglycémie, surtout avec les antidiabétiques à longue durée d'action.

– En cas d'hypoglycémie sévère, p.ex. en cas de coma, on donnera du glucose par voie intraveineuse (10 à 15 g à répéter si nécessaire). Des ampoules de 3 ou 5 g/10 ml sont souvent utilisées. En raison du caractère irritant d'une telle solution hypertonique sur les veines, certains médecins préfèrent utiliser des solutions moins concentrées : elles sont moins irritantes, mais il faut injecter un volume plus grand. Du glucagon peut être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire lorsqu'on ne dispose pas de glucose pour usage intraveineux ou que celui-ci ne peut pas être administré.

– Le glucagon injectable se conserve 18 mois à une température ne dépassant pas 25° C. Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

Contre-indications

– Glucagon : phéochromocytome.

Effets indésirables

– Glucagon : nausées, vomissements.
– Glucagon par voie nasale : larmolement et irritation des voies respiratoires supérieures.

Précautions particulières

– Glucagon par voie nasale : si la personne est inconsciente, elle doit être placée en position latérale de sécurité après l'administration.

Glucagon

Posol. hypoglycémie due à l'insuline
- s.c.: 0,5 à 1 mg en 1 injection
- nasale: 3 mg en 1 administration dans une seule narine

BAQSIMI (Eli Lilly) ▽

glucagon
poudre (unidosée) nas.
1 x 3 mg R/ 100,30 €

GLUCAGEN (Novo Nordisk)

glucagon (chlorhydrate) (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./i.v./s.c. Hypokit
[flac. + ser. préremplie]
1 x 1 mg + 1 ml solv. R/b O 24,41 €

Glucose

GLUCOSE STEROP (Sterop)

glucose
sol. perf. i.v. [amp., 100 mg/1 ml]
10 x 1 g/10 ml (10 %) R/ 15,01 €
sol. perf. i.v. [amp., 200 mg/1 ml]
10 x 2 g/10 ml (20 %) R/ 15,01 €
10 x 4 g/20 ml (20 %) R/ 20,68 €
sol. perf. i.v. [amp., 300 mg/1 ml]
10 x 3 g/10 ml (30 %) R/ 20,69 €
10 x 6 g/20 ml (30 %) R/ 20,69 €
sol. perf. i.v. [amp., 500 mg/1 ml]
10 x 5 g/10 ml (50 %) R/ 18,44 €
10 x 10 g/20 ml (50 %) R/ 21,67 €
sol. perf. i.v. [flac., 500 mg/1 ml]
50 x 25 g/50 ml (50 %) U.H. [100 €]

20.1.1.6. Acétylcystéine en cas d'intoxication au paracétamol

Positionnement

– La N-acétylcystéine (voir 4.2.2.1.) est utilisée par voie intraveineuse en cas d'intoxication aiguë au paracétamol.

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques non IgE-médiées (p.ex. angioedème, bronchospasme) en cas d'administration intraveineuse.

20.1.1.7. Naloxone en cas d'intoxication par les opioïdes

La naloxone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes centraux et périphériques (voir aussi 8.4.).

Positionnement

– La naloxone est utilisée dans le traitement des intoxications aiguës par des opioïdes, pour combattre la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le coma.

Interactions

– La naloxone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Effets indésirables

– Vertiges, céphalées, tremblements, nausées, tachycardie, hypo- ou hypertension; rarement: convulsions, arrêt cardiaque, œdème pulmonaire, réactions allergiques mais très rarement choc anaphylactique.

Précautions particulières

– Un blocage trop rapide des récepteurs aux opioïdes peut entraîner chez les patients intoxiqués ou les patients qui prennent des opioïdes de façon chronique des symptômes aigus de sevrage avec entre autres des nausées, des vomissements, de la sudation, des vertiges, une hyperventilation, une hypo- ou hypertension et des arythmies (y compris tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire). Il est dès lors important de titrer la naloxone.

– La durée d'action de la naloxone est significativement plus courte que celle des opioïdes; une surveillance rapprochée du patient est donc nécessaire et des administrations répétées ou une perfusion continue peuvent être nécessaires.

NALOXON B. BRAUN (B. Braun)

naloxone, chlorhydrate		
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]	R/	38,87 €
10 x 0,4 mg/1 ml		

20.1.1.8. Flumazénil en cas d'intoxication aux benzodiazépines

Positionnement

– La place du flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, est limitée. Il peut parfois être utile, p.ex. après l'utilisation d'une benzodiazépine lors d'interventions mineures. Son utilisation en cas de surdosage d'une

benzodiazépine est controversée et doit se faire sous surveillance stricte.

Contre-indications

– Patients souffrant d'épilepsie ou ayant des antécédents d'épilepsie.
– Patients traités de manière chronique par des benzodiazépines étant donné le risque de sevrage aigu avec convulsions.
– Utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8.) ou des troubles du rythme cardiaque, entre autres des antidépresseurs tricycliques.

ANEXATE (Eurocept)

flumazénil		
sol. inj./perf. i.v. [amp.]	U.H.	[14 €]
1 x 0,5 mg/5 ml		

FLUMAZENIL B. BRAUN (B. Braun)

flumazénil		
sol. inj./perf. i.v. [amp.]	U.H.	[64 €]
5 x 0,5 mg/5 ml		

20.1.1.9. Bleu de méthylène en cas de méthémoglobinémie

Positionnement

– Le bleu de méthylène (chlorure de méthylthioninium) est utilisé en injection intraveineuse lente dans le traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie induite par des médicaments ou des produits chimiques.

Contre-indications

– Risque d'hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques, nausées, vomissements, douleurs précordiales, céphalées, vertiges, tremblements, confusion, coloration bleu-vert des urines.

METIBLO (Sterop)

méthylthioninium, chlorure		
sol. inj. i.v. [amp.]	R/	28,29 €
10 x 10 mg/1 ml	U.H.	[276 €]
100 x 50 mg/5 ml		

20.1.2. Antidotes en cas d'intoxication non médicamenteuse

20.1.2.1. Hydroxocobalamine en cas d'intoxication au cyanure

Positionnement

– L'administration de fortes doses d'hydroxocobalamine est indiquée en

cas d'intoxication par du cyanure ou des substances cyanogènes.

– À faibles doses, l'hydroxocobalamine est également utilisée en cas de carence en vitamine B₁₂ (voir 14.2.2.5.).

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques.

Interactions

– L'hydroxocobalamine ne doit pas être administrée simultanément par la même voie veineuse que le thiosulfate de sodium, un autre antidote des cyanures.

CYANOKIT (SERB)

hydroxocobalamine
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 5 g U.H. [636 €]

20.1.2.2. Thiosulfate de sodium en cas d'intoxication au cyanure

Positionnement

– L'administration de thiosulfate de sodium est indiquée en cas d'intoxications par les cyanures. Il est aussi indiqué selon le RCP en prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine.

Effets indésirables

– Nausées, vomissements, arthralgies, crampes musculaires.
– A haute dose hypernatrémie et acidose.

Interactions

– Le thiosulfate de sodium est incompatible avec de nombreuses substances y compris l'hydroxocobalamine, un autre antidote des cyanures.

THIOSULFATE DE SODIUM STEROP (Sterop)

thiosulfate, sodium
sol. inj. i.v. [amp.]
10 x 1 g/5 ml R/ 50,00 €

20.1.2.3. Silibinine en cas d'intoxication par des amatoxines (amanite phalloïde)

Positionnement

– La silibinine est utilisée, sans beaucoup de preuves, pour contrecarrer la nécrose hépatique dans l'intoxication par des champignons contenant des amatoxines, par exemple l'amanite phalloïde (*Amanita phalloides*).

LEGALON-SIL (Meda Pharma)

silibinine
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
4 x 350 mg U.H. [625 €]

20.1.2.4. Atropine en cas d'intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides)

L'atropine contrecarre l'effet de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques centraux et périphériques avec peu d'effet sur les récepteurs nicotiniques. L'atropine est le prototype des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Positionnement

– L'atropine (voir 1.8.4.1.) est utilisée dans l'intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides, gaz neurotoxiques).
– L'atropine est aussi utilisée dans l'intoxication par des médicaments bradycardisants.
– Pour les autres indications de l'atropine, voir 1.8.4.1.

20.1.2.5. Éthanol en cas d'intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol

Positionnement

– L'éthanol est utilisé en cas d'intoxication au méthanol (alcool à brûler) ou à l'éthylène glycol (antigel par exemple; ne figure pas comme indication dans le RCP). Parfois, le fomépizole est aussi utilisé en cas d'intoxication au méthanol (voir 20.1.2.6.).

Contre-indications

– Insuffisance hépatique sévère (RCP).

Précautions particulières

– Il est préférable de ne pas utiliser l'éthanol et le fomépizole ensemble.

ETHANOL STEROP (Sterop)

éthanol
sol. perf. à diluer i.v. (alc.) [amp.]
10 x 10 ml 96 % R/ 21,83 €

20.1.2.6. Fomépizole en cas d'intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol

Positionnement


– Le fomépizole est utilisé en cas d'intoxication à l'éthylène glycol (p.ex. antigel pour automobiles) ou au méthanol. Parfois, l'éthanol est également utilisé en cas d'intoxication à l'éthylène glycol (voir 20.1.2.5.).

Effets indésirables

– Réactions allergiques.
– Somnolence, céphalées, agitation, sensation d'ivresse, nausées.

Précautions particulières

– Il est préférable de ne pas utiliser le fomépizole et l'éthanol ensemble.

FOMEPIZOLE SERB (SERB) 			
fomépizole (sulfate)			
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]			
5 x 100 mg/20 ml	U.H.		[1.020 €]

20.1.3. Chélateurs**20.1.3.1. Chélateurs du potassium****Indications (synthèse du RCP)**

– Hyperkaliémie, particulièrement en cas d'insuffisance rénale.

Contre-indications

– Polystyrène sulfonate calcium et polystyrène sulfonate sodium: maladie intestinale obstructive; nouveau-nés présentant une diminution de la motricité intestinale.

– Polystyrène sulfonate, calcium: aussi hyperparathyroïdie, myélome multiple, sarcoidose, carcinome métastatique.

Effets indésirables

– Cyclosilicate de zirconium: risque d'hypokaliémie, œdème.

– Polystyrène sulfonate, calcium: risque d'hypercalcémie, troubles gastro-intestinaux potentiellement graves.



– Polystyrène sulfonate, sodium: risque d'hyponatrémie, troubles gastro-intestinaux potentiellement graves.

– Patiromère: troubles digestifs et hypomagnésémie.


Cyclosilicate de zirconium


LOKELMA (AstraZeneca) ▼			
cyclosilicate de zirconium, sodium			
susp. (pdr, sachet)			
30 x 5 g	R/	356,82 €	
30 x 10 g	R/	486,88 €	

Patiromère


VELTASSA (Vifor Fresenius) ▼			
patiromère (sorbitex calcium)			
susp. (pdr, sachet)			
30 x 8,4 g	R/ 	376,36 €	
30 x 16,8 g	R/ 	376,36 €	

Polystyrène sulfonate, calcium

KAYEXALATE CA (Sanofi Belgium)			
polystyrène sulfonate, calcium			
susp. (pdr) or./rect.			
300 g	R/a 	21,89 €	

SORBISTERIT (Vifor Fresenius)			
polystyrène sulfonate, calcium			
susp. (pdr) or./rect.			
500 g	R/a 	31,09 €	

Polystyrène sulfonate, sodium

KAYEXALATE NA (Sanofi Belgium)			
polystyrène sulfonate, sodium			
susp. (pdr) or./rect.			
450 g	R/a 	24,96 €	

20.1.3.2. Chélateurs du fer**Positionnement**

– Le déférasirox, la déféripone et la déferoxamine forment avec les ions ferriques des chélates solubles. La déferoxamine est utilisée dans les intoxications martiales aiguës et chroniques. Le déférasirox et la déféripone sont utilisés dans certaines maladies caractérisées par une accumulation de fer.

Contre-indications

– Déférasirox: insuffisance rénale (RCP).
– Déféripone: antécédents d'agranulocytose ou de neutropénie.

Interactions


– Le déférasirox est un substrat du CYP1A2 et un inhibiteur du CYP1A2 et du CYP2C8 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).


Effets indésirables



– Déférasirox: insuffisance hépatique, hémorragies gastro-intestinales, calculs biliaires, tubulopathie rénale, augmentation de la créatininémie; un contrôle régulier de la fonction hépatique et rénale est recommandé.

– Déféripone: neutropénie et agranulocytose; un contrôle sanguin hebdomadaire est recommandé.

– Déferoxamine: réactions au niveau du site d'injection, rarement allergie.

DESFERAL (Novartis Pharma)			
déferoxamine, mésilate			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v./s.c. [flac.]			
10 x 500 mg	R/a 	33,36 €	

EXJADE (Novartis Pharma) ▼ ▽ 			
déférasirox			
compr. pellic.			
90 x 90 mg	U.H.	[526 €]	
90 x 180 mg	U.H.	[1.133 €]	
90 x 360 mg	U.H.	[2.104 €]	

FERRIPROX (Chiesi)			
déféripone			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 500 mg	R/ 	184,99 €	
500 ml 100 mg/1 ml	R/ 	192,28 €	

20.1.3.3. Chélateurs du phosphate**Positionnement**

– L'acétate de calcium, le lanthane, l'oxyhydroxyde sucro-ferrique et le sévé-

lamer sont utilisés pour combattre

l'hyperphosphatémie chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Contre-indications

- Calcium acétate: hypercalcémie, hypercalciurie.
- Oxyhydroxyde sucro-ferrique: hémochromatose.
- Sévélamer: obstruction intestinale.

Effets indésirables

- Calcium acétate: nausées, prurit, hypercalciurie.
- Lanthane: hypo- ou hypercalciurie, troubles gastro-intestinaux.
- Oxyhydroxyde sucro-ferrique: troubles gastro-intestinaux, diarrhée ou constipation, noircissement des selles.
- Sévélamer: troubles gastro-intestinaux.

FOSRENOL (Takeda)

lanthane (carbonate) compr. à croquer			
90 x 500 mg	R/b!	○	152,28 €
90 x 750 mg	R/b!	○	187,95 €
90 x 1 g	R/b!	○	213,43 €
poudre (sachet) or.			
90 x 750 mg	R/b!	○	187,95 €
90 x 1 g	R/b!	○	213,43 €

RENAGEL (Sanofi Belgium)

sévélamer (chlorhydrate) compr. pellic.			
180 x 800 mg	R/b!	○	148,81 €

RENEPHO (Fresenius Medical Care)

calcium, acétate 435 mg magnésium, carbonate 235 mg compr. pellic. (sec.)			
180	R/b	○	23,80 €

RENVELA (Sanofi Belgium)

sévélamer, carbonate compr. pellic.			
180 x 800 mg	R/b!	○	141,71 €
susp. (pdr, sachet)			
90 x 0,8 g	R/b!	○	75,64 €
60 x 2,4 g	R/b!	○	141,71 €

RENVELA (Abacus)

sévélamer, carbonate compr. pellic.			
180 x 800 mg (distribution parallèle)	R/b!	○	141,71 €

VELPHORO (Vitor Fresenius)

fer(III) (sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique) compr. à croquer			
90 x 500 mg	R/b!	○	206,51 €

20.2. OBÉSITÉ

Positionnement

- Voir la Fiche de transparence «Obésité».
- La place des médicaments dans la prise en charge de l'obésité est limitée, et pour aucun médicament, un effet favorable à long terme sur la mortalité et la morbidité n'a été mis en évidence.

Un traitement médicamenteux n'a de sens que dans le cadre d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire, en association à d'autres mesures (p.ex. modifications diététiques, activité physique, thérapie comportementale) et ce, en cas de surcharge pondérale importante (Indice de Masse Corporelle ou IMC > 30, ou > 27 en cas d'association à d'autres facteurs de risque tels que hypertension, diabète ou hyperlipidémie).

– Un certain nombre de dérivés de l'amphétamine utilisés auparavant dans le traitement de l'obésité, ont été retirés du marché. Certains d'entre eux peuvent encore être prescrits en préparation magistrale en Belgique. Leur utilisation dans le cadre de l'obésité ne se justifie pas étant donné leur rapport bénéfice/risque défavorable (risque d'hypertension pulmonaire, valvulopathies ou hémorragie cérébrale).

– En dehors du contexte d'un diabète, la metformine (voir 5.1.) n'a pas de place dans la prise en charge de l'obésité.

– L'orlistat peut légèrement renforcer la perte de poids obtenue grâce à une adaptation du style de vie. Après l'arrêt du traitement, le poids augmente à nouveau progressivement.

– Le liraglutide, un analogue du GLP-1 aussi utilisé dans le diabète de type 2 (voir 5.1.6.), est utilisé à une dose plus élevée dans la prise en charge de l'obésité. Le liraglutide entraîne une légère perte de poids. Les résultats à long terme et les effets sur les complications de l'obésité ne sont pas connus pour ce dosage de liraglutide. La reprise de poids est progressive à l'arrêt du traitement si le mode de vie n'a pas été adapté (voir Folia de janvier 2017).

– L'association naltrexone + bupropion n'est pas conseillée pour la prise en charge de l'obésité et de l'excès pondéral. Elle entraîne une légère perte de poids, mais on ignore si cet effet se maintient dans le temps. La balance bénéfice-risque est négative, et son profil de sécurité cardiovasculaire est inconnu jusqu'à présent.

20.2.1. Orlistat

L'orlistat inhibe les lipases gastro-intestinales, et diminue ainsi l'absorption des graisses.

Positionnement

- Voir 20.2.
- L'orlistat n'exerce pas d'effet anorexigène central.

Contre-indications

- Syndromes de malabsorption.
- Cholestase (RCP).

Effets indésirables

- Stéatorrhée, flatulences et diarrhées, dyspepsie, distension abdominale.
- Hypoglycémies.
- Céphalées.
- Infections des voies respiratoires supérieures, symptômes grippaux.
- Rarement: hépatite sévère, pancréatite, hyperoxalurie et néphropathie à l'oxalate.

Interactions

- Diminution de l'absorption des vitamines liposolubles, p.ex. la vitamine K (avec augmentation possible de l'INR lors d'un traitement par des antagonistes de la vitamine K) et la vitamine D (avec des conséquences possibles sur le métabolisme osseux).
- Diminution de l'absorption d'autres médicaments, parmi lesquels des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (entre autres ciclosporine, lévothyroxine, certains antiépileptiques) et les contraceptifs oraux.

Précautions particulières

- Une réduction drastique des graisses alimentaires s'impose pendant le traitement en raison de la stéatorrhée.
- L'utilisation chez l'enfant est à déconseiller.

Posol. 60 à 120 mg au repas, jusqu'à 3 x p.j.

ORLISTAT SANDOZ (Sandoz) ▽

orlistat gél.		
42 x 60 mg		25,98 €
84 x 60 mg		40,33 €
126 x 60 mg		51,69 €
84 x 120 mg	R/	62,29 €

ORLISTAT TEVA (Teva)

orlistat gél.		
60 x 60 mg		32,99 €
120 x 60 mg		49,00 €
90 x 120 mg	R/	65,70 €

XENICAL (Eurocept)

orlistat gél.		
84 x 120 mg	R/	79,90 €

XENICAL (Impexeco)

orlistat gél.		
84 x 120 mg (distribution parallèle)	R/	79,90 €

XENICAL (Orifarm)

orlistat gél.		
84 x 120 mg (distribution parallèle)	R/	64,59 €

20.2.2. Liraglutide

Le liraglutide est un analogue de l'hormone incréétine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); il s'agit d'une hormone intestinale qui augmente la sécrétion d'insuline, réduit celle de glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit la prise alimentaire.

Positionnement

- Voir 20.2.

Contre-indications

- Voir 5.1.6.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Hypoglycémie.
- Troubles gastro-intestinaux, calculs biliaires; rarement: cholécystite et pancréatite.
- Formation d'anticorps: sa signification clinique n'est pas claire.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.6.

Interactions

- Voir 5.1.6.

Précautions particulières

- Voir 5.1.6.

Posol. 0,6 à 3 mg p.j. en 1 injection

SAXENDA (Novo Nordisk)

liraglutide (biosynthétique) sol. inj. s.c. [stylo prérempli]		
5 x 3 ml 6 mg/1 ml	R/	244,99 €

20.2.3. Naltrexone + bupropione

La naltrexone est un antagoniste des opioïdes. La bupropione (syn. amphébutamone) inhibe la recapture de noradrénaline et de dopamine. Elle est déjà proposée pour la prise en charge de la dépression (voir 10.3.2.3.) et du sevrage tabagique (voir 10.5.2.2.).

Positionnement

- Voir 20.2.

Contre-indications

- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Antécédents de convulsions, anorexie-boulimie, troubles bipolaires.
- Tumeur au cerveau.
- Sevrage d'alcool ou de benzodiazépines.
- Traitement concomitant par naltrexone, bupropione, IMAO ou opioïdes.

Effets indésirables

– Très fréquents: anxiété, insomnie, agitation, céphalées, troubles gastro-intestinaux, arthralgies et myalgies.
– Aussi: réactions allergiques, palpitations, douleurs thoraciques et modifications de l'ECCG.

Interactions

– La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– La prudence est conseillée en cas de risque suicidaire, symptômes neuro-psychiatriques, augmentation de la pression artérielle ou maladie cardiovasculaire.

MYSIMBA (Goodlife) ▼ ▽

naltrexone, chlorhydrate 8 mg
bupropione, chlorhydrate 90 mg
compr. lib. prol.
112 R/ 98,18 €

20.3. MALADIES MÉTABOLIQUES CONGÉNITALES

Positionnement

– L'acide carglumique, un analogue du N-acétylglutamate, est utilisé dans le traitement de l'hyperammoniémie due entre autres au déficit en N-acétylglutamate synthétase.
– L'agalsidase alpha, l'agalsidase bêta et le migalastat sont utilisés dans le traitement de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase).
– L'aglucosidase alfa, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase).
– La bétaïne est utilisée comme adjuvant dans le traitement de l'homocystinurie d'origines diverses.
– L'élosulfase alpha est utilisée dans le traitement du syndrome de Morquio A (mucopolysaccharidose de type IV A, déficit en l'activité N-acétylgalactosamine-6-sulfatase).
– La galsulfase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidose de type VI, déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase).
– L'hémine, un dérivé du plasma humain, est utilisée dans le traitement des crises aiguës de porphyrie hépatique.
– L'icatibant, un antagoniste de certains récepteurs de la bradykinine et de la C1 estérase, est utilisé dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire.

– L'idursulfase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Hunter (mucopolysaccharidose de type II, déficit en iduronate-2-sulfatase).

– L'imiglucérase et la vélaglucérase alfa (enzymes recombinantes), et le miglustat et l'éliglustat (inhibiteurs enzymatiques) sont utilisés dans le traitement de la maladie de Gaucher (déficit en β -glucocérébrosidase) [voir Folia de juillet 2016].

– L'inhibiteur de l' α -1 protéinase, un dérivé du plasma humain, est utilisé comme adjuvant dans le traitement du déficit en α -1-antitrypsine.

– L'inhibiteur de la C1 estérase, un dérivé du plasma humain, est utilisé dans le traitement des crises aiguës d'angioedème héréditaire.

– L'ivacaftor et le lumacaftor agissent sur la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), impliquée dans la production du mucus, et sont utilisés dans le traitement de certaines formes de mucoviscidose [voir Folia de juillet 2020].

– La laronidase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Hurler (mucopolysaccharidose de type I, déficit en α -L-iduronidase).

– La mécasérmine, un facteur de croissance insulino-mimétique humain recombinant de type 1 (*Insulin-like Growth Factor-1* ou IGF-1), est utilisée chez les enfants et les adolescents atteints d'un retard de croissance dû à un déficit primaire sévère en IGF-1.

– La mercaptamine (cystéamine) est utilisée pour le traitement de la cystinose. Elle favorise la dissolution des cristaux de cystine. Les formes orales sont utilisées pour la forme néphropathique alors que le collyre traite les dépôts cornéens.

– La nitisinone, un inhibiteur enzymatique, est utilisée dans le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type I (déficit en fumaryl acéto-acétase).

– Le nusinersen est un oligonucléotide antisens synthétique utilisé par voie intrathécale dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

– Le patisiran est un petit acide ribonucléique interférent double brin qui entraîne une diminution du taux sérique de transthyréline. Il est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyréline.

– Le phénylbutyrate de sodium est utilisé comme voie alternative d'élimination de l'azote en cas de déficit enzymatique de la synthèse de l'urée [voir Folia de janvier 2017].

– La saproptérine, une formulation synthétique de la tétrahydrobioptérine (BH4), est utilisée chez les adultes et les enfants atteints d'hyperphénylalaninémie due entre autres à une phénylcétonurie.

– Le tafamidis, un stabilisateur de la transthyréline, est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyréline.

– La trientine et le zinc sont utilisés dans le traitement de la maladie de Wilson. La trientine est un agent chélateur du cuivre augmentant son excrétion urinaire. Le zinc interfère avec l'absorption intestinale de cuivre.

ALDURAZYME (Sanofi Belgium)

laronidase (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 500 U/5 ml U.H. [512 €]

AMMONAPS (Immedica)

phénylbutyrate, sodium
compr.
250 x 500 mg U.H. [795 €]
gran.
266 g 940 mg/1 g U.H. [1.500 €]

BERINERT (CSL Behring)

inhibiteur de la C1 estérase (plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 UI + 10 ml solv. U.H. [562 €]

CARBAGLU (Recordati)

acide carglumique
compr. disp. (séc.)
5 x 200 mg U.H. [355 €]
(médicament orphelin)

CERDELGA (Sanofi Belgium) ▼ ▽

éliglustat (tartrate)
gél.
56 x 84,4 mg U.H. [21.489 €]
(médicament orphelin)

CEREZYME (Sanofi Belgium) ▽

imiglucérase (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 400 U U.H. [1.352 €]

CINRYZE (Takeda) ▼ ▽

inhibiteur de la C1 estérase (plasma humain)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
2 x 500 UI + 5 ml solv. U.H. [1.198 €]

CUPRIOR (GMP-Orphan)

trientine (tétrachlorhydrate)
compr. pellic. (séc.)
72 x 150 mg R/ 3.614,41 €

CYSTADANE (Orphan Europe)

bétaïne
sol. (pdr)
180 g U.H. [441 €]

CYSTADROPS (Recordati)

mercaptamine (chlorhydrate)
collyre sol.
5 ml 3,8 mg/1 ml R/a O 1.056,74 €
(contient: benzalkonium chlorure; médicament orphelin)

CYSTAGON (Recordati)

mercaptamine (bitartrate)
gél.
100 x 50 mg R/a O 84,91 €
100 x 150 mg R/a O 203,26 €
(médicament orphelin)

ELAPRASE (Takeda) ▼

idursulfase (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 6 mg/3 ml U.H. [2.196 €]

FABRAZYME (Sanofi Belgium) ▽

agalsidase bêta (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 5 mg U.H. [404 €]
1 x 35 mg U.H. [2.828 €]

FIRAZYR (Takeda)

icatibant (acétate)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 30 mg/3 ml U.H. [1.713 €]

GALAFOLD (Amicus Therapeutics) ▼

migalastat (chlorhydrate)
gél.
14 x 123 mg U.H. [17.802 €]
(médicament orphelin)

INCRELEX (Ipsen) ▼ ▽

mécasermine (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 40 mg/4 ml U.H. [509 €]

KALYDECO (Vertex)

ivacaftor
compr. pellic.
56 x 150 mg U.H. [19.075 €]
gran. (sachet)
56 x 50 mg U.H. [19.032 €]
56 x 75 mg U.H. [19.032 €]
(médicament orphelin)

KUVAN (Biomarin)

saproptérine, dichlorhydrate
compr. sol.
120 x 100 mg R/a O 2.919,43 €
(médicament orphelin)

MYOZYME (Sanofi Belgium) ▽

alglucosidase alfa (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 50 mg U.H. [411 €]

NAGLAZYME (LCA) ▼

galsulfase (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 5 mg/5 ml U.H. [900 €]

NORMOSANG (Recordati) Ⓢ

hémine (sang humain)
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
4 x 250 mg/10 ml U.H. [2.290 €]
(médicament orphelin)

ONPATTRO (Alynlam) ▼ ▽

patisiran (sodium)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml U.H. [9.041 €]
(médicament orphelin)

ORFADIN (Swedish Orphan)

nitisinone		
gél.		
60 x 2 mg	U.H.	[690 €]
60 x 5 mg	U.H.	[1.380 €]
60 x 10 mg	U.H.	[2.524 €]
60 x 20 mg	U.H.	[4.617 €]
susp.		
90 ml 4 mg/1 ml	U.H.	[1.656 €]

ORKAMBI (Vertex) ▼

lumacaftor 200 mg		
ivacaftor 125 mg		
compr. pellic.		
112	U.H.	[13.774 €]

PROCYSBI (Chiesi) ▽

mercaptamine (bitartrate)		
gél. gastro-résist.		
60 x 25 mg	U.H.	[389 €]
250 x 75 mg	U.H.	[4.982 €]
(médicament orphelin)		

PULMOLAST (Lamepro)

inhibiteur de l'alpha-1 protéinase (plasma humain)		
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1 x 1 g + 40 ml solv.	U.H.	[322 €]

REPLAGAL (Takeda)

agalsidase alfa (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 3,5 mg/3,5 ml	U.H.	[1.564 €]

SPINRAZA (Biogen) ▼

nusinersen (sodium)		
sol. inj. i.théc. [flac.]		
1 x 12 mg/5 ml	U.H.	[88.298 €]
(médicament orphelin)		

VIMIZIM (Biomarin) ▼ ▽

élosulfase alfa (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 5 mg/5 ml	U.H.	[795 €]
(médicament orphelin)		

VPRIV (Takeda) ▽

vélaglucérase alfa (biosynthétique)		
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 400 U	U.H.	[1.560 €]
(médicament orphelin)		

VYNDAQEL (Pfizer) ▼ ▽

tafamidis, méglumine		
caps. molle		
30 x 20 mg	U.H.	[13.151 €]
(médicament orphelin)		

VYNDAQEL (Abacus) ▼ ▽

tafamidis, méglumine		
caps. molle		
30 x 20 mg	U.H.	[13.151 €]
(médicament orphelin; distribution parallèle)		

WILZIN (Orphan Europe)

zinc (acétate)		
gél.		
250 x 25 mg	U.H.	[201 €]
250 x 50 mg	U.H.	[369 €]

ZAVESCA (Janssen-Cilag) ⚠

miglustat		
gél.		
84 x 100 mg	U.H.	[5.551 €]

20.4. MÉDICAMENTS
HOMÉOPATHIQUES

Positionnement

– A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve valable d'une efficacité supérieure des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir *Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018*].

– Les médicaments homéopathiques pour lesquels un enregistrement a été accordé selon les procédures européennes spécifiques, sont repris ci-dessous. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

2LEBV (Labo'Life)			
glob. subling.			
30 x 1 dos.	R/		42,52 €

2LHERP (Labo'Life)			
glob. subling.			
30 x 1 dos.	R/		42,52 €

2LPAPI (Labo'Life)			
glob. subling.			
30 x 1 dos.	R/		42,52 €

2LVERU (Labo'Life)			
glob. subling.			
30 x 1 dos.			42,52 €
glob. subling. Junior			
30 x 1 dos.	R/		42,52 €

ARNIGEL (Boiron)			
gél			
45 g			8,95 €
120 g			13,47 €

BERBERIS-HOMACCORD (Heel)			
gtts sol. bucc./or.			
30 ml			17,95 €
100 ml			40,95 €

CAMILIA (Boiron)			
sol. (unidose)			
30 x 1 ml			14,90 €

COLOCYNTHIS-HOMACCORD (Heel)			
gtts sol. bucc./or.			
30 ml			17,95 €

CRALONIN (Heel)			
gtts sol. bucc./or.			
30 ml			17,95 €
100 ml			40,95 €

DROSERA-HOMACCORD (Heel)			
gtts sol. bucc./or.			
30 ml			17,95 €

ENGYSTOL (Heel)			
compr.			
50			14,95 €
250			39,95 €

FERRUM-HOMACCORD (Heel)			
gtts sol. bucc./or.			
30 ml			17,95 €

<i>GASTRICUMEEL (Heel)</i>		<i>TARTEPHEDREEL (Heel)</i>	
compr.		gtts sol. bucc./or.	
50	14,95 €	30 ml	17,95 €
250	39,95 €	100 ml	40,95 €
<i>HEPEEL (Heel)</i>		<i>TRAUMEEL (Heel)</i>	
compr.		compr.	
50	14,95 €	50	14,95 €
250	39,95 €	250	39,95 €
<i>HOMEOPTIC (Boiron)</i>		gtts sol. bucc./or.	
collyre sol. (unidose)		30 ml	17,95 €
10 x 0,4 ml	7,90 €	100 ml	40,95 €
30 x 0,4 ml	14,90 €	sol. inj. i.m./s.c./i.derm./i.artic./p.artic. [amp.]	
<i>LUFFA-HEEL (Heel)</i>		10 x 2,2 ml	R/ 26,95 €
compr.		50 x 2,2 ml	R/ 109,95 €
50	14,95 €	100 x 2,2 ml	R/ 199,95 €
250	39,95 €	crème	
<i>LUFFEEL (Heel)</i>		50 g	12,95 €
sol. spray nas.		100 g	19,95 €
20 ml	10,95 €	gel	
<i>MAMA NATURA DENTO (Schwabe)</i>		50 g	12,95 €
compr.		100 g	19,95 €
120	10,95 €	<i>VERTIGOHEEL (Heel)</i>	
<i>MAMA NATURA DORMI (Schwabe)</i>		compr.	
compr.		100	24,95 €
120	10,95 €	250	39,95 €
<i>MAMA NATURA GASTRO (Schwabe)</i>		<i>VIBURCOL (Heel)</i>	
compr.		sol. (unidose) Junior	
120	10,95 €	10 x 1 ml	11,95 €
<i>MULIMEN (Heel)</i>		supp.	
gtts sol. bucc./or.		12	10,95 €
50 ml	24,95 €		
<i>NEUREXAN (Heel)</i>			
compr.			
50	14,95 €		
100	23,95 €		
250	39,95 €		
<i>NUX VOMICA-HOMACCORD (Heel)</i>			
gtts sol. bucc./or.			
30 ml	17,95 €		
100 ml	40,95 €		
<i>OCULO-HEEL (Heel)</i>			
collyre sol. (unidose)			
15 x 0,45 ml	11,95 €		
<i>OSCILLOCOCCINUM (Boiron)</i>			
glob.			
6 x 1 dos.	11,50 €		
30 x 1 dos.	29,95 €		
<i>OTEEL (Heel)</i>			
gtts sol. (unidose) auric.			
10 x 0,45 ml	13,95 €		
<i>RENEEL (Heel)</i>			
compr.			
50	14,95 €		
<i>SABAL-HOMACCORD (Heel)</i>			
gtts sol. bucc./or.			
30 ml	17,95 €		
100 ml	40,95 €		
<i>SPASCUPREEL (Heel)</i>			
compr.			
50	14,95 €		
250	39,95 €		
<i>SPORTENINE (Boiron)</i>			
compr. à croquer			
22	9,90 €		

Index

Cet index reprend les spécialités (en gras), les principes actifs (en caractère normal) et certains groupes thérapeutiques (en italique) mentionnés dans le répertoire, ainsi que certains termes de l'Introduction (en italique). Certains détails (nom de firme, retard, forte...) ne sont pas mentionnés dans cet index. Les chiffres en italique font référence à un principe actif présent dans une association.

- Acidexam** 224
Accifemine 250-251
 Abacavir 470, 470, 476
Abacavir / Lamivudine 470
Abasaglar 202
 Abatacept 530
Abelcet Lipid Complex 453
 Abémaciclib 540
Abilify 346
 Abiraténone 540
Abraxane 540
 Acamprostate 372
 Acarbose 211
 Acariens, extrait allergénique 537
Acarizax 537
Acatar Mono 190
Accofil 138
Accupril 76
Accuretic 40
 Acébutolol 39, 66
Aceclofenac 304
 Acéclofénac 304
 Acénocoumarol 122
 Acétazolamide 62
Acetylcystein(e) 192
 Acétylcystéine 192
Acetylsalicylic Acid 114
Aciclovir 467, 562, 581
 Aciclovir 467, 562, 581
Acidcare 143
 Acide acétique 572
 Acide acétylsalicylique 110, 114, 285, 287
 Acide alendronique 325, 326
 Acide alginique 147
 Acide aminolévulinique 575, 606
 Acide ascorbique 160, 164, 287, 542, 552-553, 553, 601
 Acide azélaïque 567
 Acide borique 573
 Acide carglumique 615
 Acide citrique 164, 166, 276
 Acide clavulanique 426
 Acide cromoglicique 583
 Acide fluténamique 310
 Acide folinique 551
 Acide folique 551, 552-553
 Acide fusidique 559, 565, 580
 Acide gadobénique 606
 Acide gadotérique 606
 Acide gadoxétique 606
 Acide hyaluronique 320
 Acide hydroxybutyrique 370
 Acide ibandronique 325
 Acide ioxitalamique 606
 Acide lactique 572
 Acide lévofolinique 551
 Acide mycophénolique 518
 Acide niflumique 309
 Acide pamidronique 325
 Acide pantothénique 553
 Acide risédronique 326
 Acide salicylique 310, 566, 571, 572, 572, 602
 Acides gras essentiels 102
 Acides gras oméga-3 102
 Acides gras oméga-3 102
 Acide tranexamique 134
 Acide ursodéoxycholique 150
 Acide valproïque 389, 389
Acide Zoledronique 326
 Acide zoledronique 326
 Acitrétine 571
Aclasta 326
 Acridinium 180, 181
 Acné, médicaments, dermatologique 566
 systémique 436, 568
Acneplus 569
 Actée à grappes (syn. Cimicifuga racemosa) 254
Actilyse 130
Active 252
Actonel 326
Actonel Combi D 326
Actos 206
Actosolv 130
Actrapid 201
Aculare 582
Acupan 286
 Acyluréidopénicillines 427
 Adalimumab 521
 Adapalène 568, 569
Adcetris 540
Adcirca 107
 Adéfovir 476
Adempas 107
Adenocor 84
 Adénosine 84
Adenuric 317
 ADH 226
Adoport 519
Adrenaline 90
 Adrénaline (syn. épinéphrine) 90, 605-606
Adriblastina 540
Advagraf 519
Advantan 564
Advate 132
Adynovi 132
Aerinaze 596
Aerius 535
 Aescine 93, 566
 Aesculus hippocastanum 93
Aethoxysklerol 93
 Afatinib 540
Afebryl 287
 Affections vulvovaginales, médicaments 231
Affusine 559
Afinitor 540
 Aflibercept 540, 591
Afstyla 132
 Agalsidase 615-616
 Agents alkylants 540
Aggrastat 118
Agliolax 164
 Agomélatine 363
 Agonistes dopaminergiques, hyperprolactinémie 263
 Parkinson 380
 suppression lactation 263
 AINS, voir Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Airbufo 184
Airflusal 184
Airomir 178
Air-Tal 304
Akineton 384
Aklief 568
Akynzeo 156
 Albutrétéronacog 133
Alcaïne 588
 Alcaloïdes de la pervenche 540
 Alcoolisme, médicaments 371
Aldactone 62
Aldara 574
Aldomet 37
Aldurazyme 615
Aleccensa 540
 Alecetinib 540
 Alemtuzumab 526
Alendronate 325
 Alendronate 325, 326
Aleve 306
 Alfacalcidol 547
 Alfentanil 603
Alfuzosine 269
 Alfuzosine 269
 Alginate 147
 Alginate, pansements 576
Algan 310
Algisite M 576
Algis-Spray 566

Suggestion: consultez également la **table des matières** (p. III-VI) afin de compléter votre recherche

- Aglucosidase 615
Algocod 297
Algostase 286
Algostase Mono 282
Algotra 298
Alimta 540
 Ailurocumab 103
 Alizapride 154
Alkeran 540
Allaitement et médicaments (Introduction) 29
Allegra Nasal 599
Allegratab 536
Alleophta 583
 Allergène de venin d'abeille 538
 Allergène de venin de guêpe 538
Allergie, médicaments, dermatologique 565
nasal 598
ophtalmique 583
systémique 533, 596
Allergo-COMOD 583
Allergodil 583, 599
Allewyn 578
Allopurinol 317
 Allopurinol 317
Almogran 405
 Almotriptan 405
Alofisel 172
 Alogliptine 209, 212
Alomide 583
Alopaté 573
Alopexy 575
Aloxi 155
 Alpha-1 protéinase, inhibiteur 616
Alpha-bloquants, hypertension 36
hypertrophie prostatique 269
Alphagan 586
1 Alpha Leo 547
α-RIX-Tetra 488
Alpha-sympathicomimétiques, ophtalmique 586, 588
Alpraz 333
Alprazolam 333
 Alprazolam 333
Alprolix 133
 Alprostadil 108, 275
 Altéplase 130
Althaea radix 194
Altriabak 583
 Aluminium hydroxyde 147
 Aluminium oxyde 147
Alutard SQ Bee 538
Alutard SQ Wasp 538
 Alvérine 148, 148
Alzheimer, médicaments 410
Amanite phalloïde, intoxication 610
Amarylle 205
AmBisome 453
Ambrisentan 107
 Ambrisentan 107
 Ambroxol 193, 601
Amelgen 262
 Amfébutamone (syn. bupropione) 362, 374, 614
Amgevita 521
Amikacine 449
 Amikacine 449
 Amiloride 62
Aminoglycosides 449
Aminopénicillines 423
Amiodarone 85
 Amiodarone 85
Amisulpride 344
 Amisulpride 344
 Amitriptyline 359
Amlodipine(e) 70-71
 Amlodipine 41-42, 45-49, 70-71, 110
Amlodipine / Valsartan 45-46
Amlodipine / Valsartan / Hydrochlorothiazide 47
Amlogal 71
Amlor 71
Ammonaps 615
Amorolfine 560
 Amorolfine 560-561
Amoxicillin / Clavulanic Acid 426
Amoxicilline 425
 Amoxicilline 425-426, 426
Amoxiclav 426
 Amphotéricine B 453
Ampres 604
 Amsacrine 540
Amsidine 540
 Amylase 151
 Amylmétacrésol 601-602
Anabolisants 216
Anafranil 359
Anagrelid 540
 Anagrélide 540
 Anakinra 523
Analgésiques respiratoires 195
Analgésiques 277
anesthésie 603
non-opioïdes 281
opioïdes 288
Analogue(s) de(s), gonadoréline 219
prostaglandines, gastro-intestinal 145
prostaglandines, hypertension pulmonaire 106
prostaglandines, ocytotiques 255
prostaglandines, ophtalmique 586, 588
purines 540
pyrimidines 540
somatostatine 228
vasopressine 226
Analogues du GLP-1 206
Anaphylaxie, traitement (Introduction) 31
Anastrozol(e) 540
 Anastrozole 540
Androcur 218
Androgel 217
Androgènes 216
Anémie, médicaments 136
Anesthésiques, locaux 603
dermatologique 310, 566, 604
injectable 604
ophtalmique 588
oropharyngé 601
otique 594
urétral 604
usage dentaire 605-606
Anesthésiques, systémiques 603
Anétholtrithione 602
Anexate 609
Angeliq 252
Angor, médicaments 50
Anidulafungin(e) 454
 Anidulafungine 454
Annaïs 241
Annaïs Continu 241
Anoro 181
Antabuse 372
Antacides 146
Antagonistes de l'interleukine 522
Antagoniste(s) de(s), 5HT₂ 154
acide folique 540
benzodiazépines 609
calcium 69
gonadoréline 220
morphine 299, 609
NK₁ 155
opioïdes 299, 609
récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa 118
récepteurs de l'angiotensine II 77
récepteurs des leucotriènes 187
vitamine K 119
vitamine K, intoxication 607
Anthelminthiques 459
Anthracyclines 540
Antiacides 146
Antiacnéiques 566
Antiagrégants 112
Antiallergiques, dermatologique 565
nasal 598
ophtalmique 583
systémique 533, 596
Antiandrogènes 218, 540
Antiangoreux 50
Antiarythmiques 82
Antibactériens, systémique 417
urinaires 444
Antibiotiques, dermatologique 559, 565, 567
ophtalmique 580, 583
otique 580, 594
systémique 417
Anticalciques 69
Anticholinergiques, anesthésie 603
nasal 598
inhalés 179, 181, 186
Parkinson 384
Anticholinergiques, effets indésirables (Introduction) 20
Anticoagulants 118
oraux 119
parentéral 125
Anticoagulants, coumariniques 119

- interactions 119
- Anticold** 596
- Anticorps monoclonaux, antidotes* 607
- antitumoral 540
- antiviral 468
- hémophilie 131
- hypercholestérolémie 103
- immunosuppresseurs 516, 519
- ostéo-articulaire 327
- Antidépresseurs* 351
- Antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs* 362
- Antidiabétiques 197
- Antidiarrhéiques 165
- Antidotes 607
- Antidouleurs 277
- Antidouleurs, non-opioïdes* 281
- opioïdes 288
- Antiémétiques 152
- Antépiléptiques 386
- spectre étroit 393
- spectre large 388
- Antifibrinolytiques 134
- Antiglaucomeaux, médicaments* 585
- Antigriphine** 286
- Antihémorragiques 131
- Antihémorroïdaires 172
- Antihistaminiques H₁, dermatologique 565
- nasal 598
- ophtalmique 583
- systémique 533, 596
- Antihypertenseurs 33
- Antihypertenseurs centraux 37
- Anti-inflammatoires, dermatologique 310
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 301
- COX2-sélectifs 307
- dermatologique 308
- ophtalmique 582
- systémique 302
- Antimalariques 459
- Antimétabolites 540
- Antimigraineux 404
- Antimycosiques, dermatologique 560, 565
- systémique 453
- vaginal 231
- Antipaludéens 459
- Antiparasitaires 459
- Antiparkinsoniens 378
- Antiprogestatifs 262
- Antipsoriasiques 570
- Antipsychotiques 339
- Antipsychotiques atypiques 344
- Antipsychotiques, syndrome malin (Introduction) 21
- Antipyrétiques 277, 281
- Antirétroviraux 468
- Antirhumatismaux 311
- Antisécrétoires 167
- Antisepsiques, dermatologique 556
- ophtalmique 580
- oropharyngé 601
- otique 580
- urinaires 444
- vaginal 233
- Antispasmodiques* 148
- Antispasmodiques 401
- Antistax** 93
- Antithrombine 129
- Antithrombotiques 111
- Antithyroïdiens 214
- Antituberculeux 447
- Antitumoraux 539-540
- Antitussifs 189
- Antiviraux, dermatologique 561
- ophtalmique 581
- systémique 466
- Anxiolytiques 329
- phytothérapie 338
- AOD 122
- Apidra** 200
- Apixaban 124
- Apocard** 86
- Apo-Go-Amp** 381
- Apo-Go-Pen** 381
- Apomorphine** 381
- Apomorphine 381
- Aporil** 572
- Apraclonidine 586
- Apranax** 306
- Aprémilast 530
- Aprepitant** 156
- Aprépitant 156, 156
- Aprokam** 590
- Aprotinine 134, 135
- Aprovel** 79
- Aptivus** 474
- Aquacel-Ag** 577
- Aranesp** 136
- Arava** 314
- Arbutine 276
- Arcoxia** 308
- Arctostaphylos uva-ursi 276
- Argipressine 89
- Aricept** 411
- Arimidex** 540
- Aripiprazol(e)** 346
- Aripiprazole 346
- Arixtra** 129
- Arlevvertan** 595
- Armunia** 241
- Arnica montana 566
- Arnigel** 616
- Aromasin** 540
- Aromatase, inhibiteurs 540
- Arsenic trioxyde 540
- Artane** 384
- Artéméthér 463
- Arténimol 463
- Arteoptic** 586
- Arthrite chronique, médicaments 311
- Arthrite rhumatoïde, médicaments 519
- Arthrose, médicaments 319
- Arthrotec** 308
- Articaïne 606
- Artichaut (syn. Cynara scolymus) 151
- Artirem** 606
- Artiss** 135
- Arythmies, médicaments* 82
- Asa** 114, 285
- Asaflow** 114
- Ascorbate 160, 164, 542, 553, 553, 601
- Asénapine 346
- Aseptiderm** 557
- Aspegic** 285
- Aspirine** 114, 285
- Aspirine-C** 287
- Aspirine Cafeine** 287
- Asterluna Continu** 239
- Asthme, médicaments* 173
- Astrexine** 557
- Atacand** 78
- Atacand Plus** 42
- Atarax** 537
- Atazanavir** 473
- Atazanavir 473
- ATC 358
- Atenolol** 66
- Aténolol 38-39, 66
- Atenolol / Chlortalidone** 38
- Atézolizumab 540
- Atomoxétine 370
- Atonie vésicale, médicaments* 268
- Atorasat** 97
- Atorstatine** 97
- Atorvastatin(e)** 97-98
- Atorvastatine 97-98, 104, 110
- Atosiban 256
- Atovaquone 461-462, 465
- Atovaquone / Proguanil** 461-462
- Atozet** 104
- Atracurium 603
- Atremia** 540
- Atriance** 540
- Atripla** 471
- Atronase** 598
- Atropine** 88
- Atropine 88, 584
- Atrovent** 180
- Aubagio** 529
- Aubeline** 338
- Aubépine (syn. Crataegus) 338
- Augmentin** 426
- Aureomycin** 581
- Avamys** 598
- Avanafil 273
- Avastin** 540
- Avaxim** 489
- Avelox** 442
- Avélumab 540
- Avessaron** 155
- Avibactam 437
- Avodart** 271
- A.Vogel ArnicaforceMed** 566
- A.Vogel AtrosanMed** 320
- A.Vogel Prostaforce** 272
- Avonex** 525
- Axitinib 540
- Azacitidine** 540
- Azacitidine 540
- Azactam** 433
- Azarga** 588
- Azathioprin(e)** 516
- Azathioprine 516
- Azélastine 583, 599

- Azilect** 383
Azithromycin(e) 435
 Azithromycine 435
Azopt 587
 Aztréonam 433
Azalore 402
 Bacille Calmette-Guérin 540
 Bacitracine 559, 581
Baclofen 402
 Baclofène 402
Bactrim 444
Bactroban 559
Balcoga 107
Balsoclase Mucolyticum 192
Baqsimi 608
Baraclude 476
 Baricitinib 529
 Baryum sulfate 606
 Basiliximab 517
Bavencio 540
 Bazédoxifène 327
 BCG 540
 BCG, vaccin 504
 Béclométasone 170, 183, 185-186
Beclophar 183
Becozyne 553
 Bédaquiline 449
Befact 552
 Bélimumab 531
Bellina 241
Bellozal 534
Belsar 80
Belsar Plus 42
Bemfola 258
Bendamustine 540
 Bendamustine 540
Benefix 133
Benepali 521
Benerva 549
Benlysta 531
 Benralizumab 523-524
 Bensérazide 380
Benzac 567
Benzadermine 569
 Benzalkonium 557
 Benzéthonium 602
 Benzocaïne 605
Benzodiazépine, antagoniste 609
Benzodiazépines 330
Benzodiazépines, intoxication 609
 Benzoyle peroxyde 567, 569
 Benzylpénicilline 422
Beovu 591
Berberis-Homaccord 616
Beriner 615
Beromun 540
Besponsa 540
Bêta-bloquants, ophtalmique 585, 588
systémique 63
Betaferon 525
Betahistine 594
 Bétahistine 594
 Bétaïne 615
Bêta-lactames 420
 Bétaméthasone 224, 224, 564, 565, 571
Bêta-mimétiques, inhalés 177, 181, 184, 186
systémique 256
Betaserc 594
 Bétaxolol 586
 Bétanéchol 268
Betmiga 266
Betnelan V 564
Betoptic 586
 Bévacizumab 540
 Bexarotène 540
Bexsero 502
 Bézafibrate 100
Biatain 578
Biatain-AG 572
Biatain Alginate 576
Biatain Silicone 578
Bicalutamide 540
 Bicalutamide 540
 Bicarbonate (syn. hydrogénocarbonate) 147, 160-161
Biclar 436
 Bictégravir 475
Bifiteral 159
 Bifonazole 561
Biktarvy 475
 Bilastine 534-535
Bimatoprost 587
 Bimatoprost 587, 588
 Binimétinib 540
Binocrit 136
Biofenac 304
 Biotine 553
 Bipéridène 384
Bipressil 40
Bisacodyl 162
 Bisacodyl 162
 Bismuth 147
Bisolvon 193
Bisoprolol 66
 Bisoprolol 39-40, 66
Bisphosphonates 324
Bithiol 573
Bivalirudin 129
 Bivalirudine 129
Bleomycine 540
 Bléomycine 540
 Bleu de méthylène (syn. chlorure de méthylthionium) 609
Bleu Patente 606
 Bleu patenté V 606
 Blnatumomab 540
Blinicyto 540
Blissel 251
Bocovure 402
Bonviva 325
Boostrix 509
Boostrix Polio 509
 Bordetella pertussis, vaccins 509-511
Bortezomib 540
 Bortézomib 540
Bosentan 107
 Bosentan 107
Bosulif 540
 Bosutinib 540
Botox 403
 Bouleau blanc, extrait allergénique 538
BPCO, médicaments 173
Bradley 241
Braftovi 540
Brandocare 144
Braunoderm 558
Braunol 234, 558
 Brentuximab 540
Bretaris 180
Brevibloc 67
Brexine 307
Bridion 603
Brilique 117
 Brimonidine 569, 586, 588
Brinavess 84
Brintellix 365
 Brinzolamide 587, 588
 Brivaracétam 391
Briviact 391
 Brivudine 467
 Brodalumab 524
 Brolucizumab 591
Bromazepam 333
 Bromazépam 333
 Bromélaïne 572
Bromhexine 193
 Bromhexine 193
 Bromocriptine 381
 Brompéridol 343
Bronchodine 190
Bronchosedal Codeine 190
Bronchosedal
 Dextrométhorphan 190
Bronchosedal Mucus 193
Bronchostop Duo 194
Broncho-Vaxom 511
 Brotizolam 333
Brufen 305
Brufen Codeine 297
Buccolam 335
Buccoverso 601
Budenofalk 170
Budesonid(e) 170, 183
 Budésonide 170, 183, 184, 186
Bufomix 184
 Bumétanide 60
 Bupivacaïne 605, 605
Buprenorphine 293
 Buprénorphine 293, 376, 376-377
Bupropion 362
 Bupropione 362, 374, 614
Burinex 60
Buscopan 149
Busilvex 540
 Busserole (syn. Arctostaphylos uva-ursi) 276
 Busulfan 540
 Butamirate 191
 Butoconazole 232
 Butylthioscine 149
Butyrophénones 343
Buvidal 376
Bydureon 208
Byetta 208
 C1 estérase, inhibiteur 615
 Cabazitaxel 540
Cabergoline 263
 Cabergoline 263
Cabliivi 130
Cabometyx 540

- Cabozantinib 540
Cacit 323
Cacit Vitamine D3 323
Caelyx 540
Cafeine 195
 Caféine 195, 286-287, 298, 407
Cafergot 407
Calci-Chew 323
 Calcifédiol 547
Calcimimétiques 229
 Calcipotriol 571
 Calcitonine 229
 Calcitriol 547
 Calcium acétate 612
 Calcium carbonate 147, 323, 323-324, 326, 553
 Calcium chlorure 135
 Calcium phosphate 323
Calendrier vaccinal de base 479
Calisvit 323
Calmants 329
Calmday 335
 Caimette-Guérin 540
Calimplant 338
Camcolit 367
 Camellia sinensis 574
Camilia 616
 Camomille (syn. Chamomilla recutita) 566, 601
 Camphre 310, 566, 566, 600
Campral 372
Campto 540
 Canagliflozine 210, 211
 Canakinumab 524
Cancidas 454
Candesartan 79
 Candésartan 42-43, 78-79
Candesartan / HCT(Z) 43
Candidose vulvovaginale, médicaments 231
Canestene Derm 561
Canestene Gyn 232
Canestene Intim 561
 Cangrélol 117
 Cannabidiol 402
 Cannabinoïdes 402
Capecitabine 540
 Capécitabine 540
Capillarotropes 93
 Caplacizumab 130
Caprelsa 540
 Capsaïcine 574
 Capsicum 310
Captopril 74
 Captopril 74
 Carbachol 590
Carbaglu 615
 Carbamazépine 394
Carbapénèmes 432
 Carbétocine 255
 Carbidopa 380, 385
Carbobel 166
Carbobel Mono 166
 Carbocistéine 192-193
Carboflex 578
 Carbomère 589
 Carboplatine 540
Carboplatin(e)(um) 540
 Carboprost 255
Carbosin 540
Carboxypénicillines 426
Cardioaspirine 114
 Carfilzomib 540
 Cariprazine 346
Carmenthin 149
Carmin d'indigo 606
 Carmin d'indigo 606
Carteabak 586
Carteol 586
 Cartéolol 586
 Carum carvi 149
Carvedilol 67
 Carvédilol 67
 Carvi (syn. Carum carvi) 149
Casodex 540
Casporfungin(e) 454
 Casporfungine 454
 Cassia senna 162, 164
Cataflam 304
Catapressan 37
Caverject 275
Cayston 433
Cedium Benzalkonium 557
Cedium Chlorhexidine 557
Cedium Iodine 558
Cedocard 51-52
Cedur 100
Cefadroxil 429
 Céfadroxil 429
 Céfalexine 429
Cefazoline 429
 Céfazoline 429
Cefepim 432
 Céfépime 432
 Céfotaxime 431
 Ceftaroline 432
Ceftazidim 431
 Ceftazidime 431, 431
Ceftriaxone 431
 Ceftriaxone 431
Cefuroxim(e) 430
 Céfuroxime 430, 590
Celebrex 307
Celecoxib 307
 Célécoxib 307
Celestone 224
 Céliprolol 67
Cellcept 518
Celltop 540
 Cellules épithéliales cornéennes autologues 591
Cellules épithéliales cornéennes autologues, médicaments 591
Celocurine 603
Celsenti 474
Céphalosporines 427
Ceptrotin 129
 CERA (syn. méthoxypolyéthylène glycol-époétine) 137
Cerazette 245
Cerdelga 615
Cerezyme 615
 Cérinitib 540
 Cérium 560
Cernevit 553
Certican 519
 Certolizumab 521
Cerubidine 540
Cerulyx 594
Céruméniolytiques 594
Cervarix 495
 Cétalkonium 602
Cetavlex 558
Cetirizin(e) 535
 Cétirizine 535, 596
 Cétrimide 557, 558, 601, 606
 Cétrimonium 558
 Cétrorélix 220
Cetrotide 220
 Cétuximab 540
 Chamomilla recutita 566, 601
Champix 375
 Charbon activé 166, 166
 Chardon marie (syn. Silybum marianum) 151
Chélateurs, fer 611
 phosphate 611
 potassium 611
 Chélidone (syn. Chelidonium majus) 572
 Chelidonium majus 572
Chirocaine 604
Chirurgie oculaire, médicaments 590
 Chlorambucil 540
Chloramine Pura 558
 Chloramine (syn. tosylchloramide) 558
Chloramphenicol 581
 Chloramphénicol 581, 583
ChloraPrep 557
Chloraseptine 558
 Chlore 558
 Chlorhexidine 557, 557-558, 566, 573, 601, 601-602, 604
 Chlormadinone 241-242
Chloronguent 558
 Chloroprocaïne 604
 Chloroxylénol 557
 Chlorphéramine 596
 Chlortalidone 38-39, 59
 Chlortétracycline 581
Cholagogues 150
Cholemed 99
Choléra, vaccins 505
 Choléra, vaccins 506
Cholérétiques 150
Cholinomimétiques, optique 585
 systémique 602
 Choriogonadotropine 258
Cialis 274
 Ciclopirox 561
 Ciclosporine 517
 Cilazapril 40, 75
Ciloxan 581
 Cimicifuga racemosa 254
Cimzia 521
 Cinacalcet 229
 Cinchocaine 172
Cinnarizine 91
 Cinnarizine 91, 595
Cinquaero 524
Cinryze 615
Cipramil 355
 Ciprofibrate 100
Ciprofloxacine 442
 Ciprofloxacine 442, 581

- Ciproxine** 442
Circadin 338
Circlet 243
Cirrus 596
Cisatracurium 603
 Cisatracurium 603
Cisplatin(e) 540
 Cisplatine 540
Citalopram 355-356
 Citalopram 355-356
Citanest 604
CitraFleet 164
 Citrate 164, 166, 276
 Cladribine 540
Claforan 431
Clamoxyl 425
Clarinase 596
Clariscan 606
Clarithromycin(e) 436
 Clarithromycine 436
Claudia 218
Claversal 171
 Clavulanate 426
Cleen Enema 164
Cleen Phospho-Soda 162
 Clévidipine 71
Cleviprex 71
Clexane 127
Clindamycin(e) 440
 Clindamycine 233, 440, 567, 569
Clipper 170
 Clobazam 333
 Clobéatasol 564
Clobex 564
 Clotarabine 540
Clomid 257
 Clomifène 257
 Clomipramine 359
 Clonazéпам 334
Clonazone 558
 Clonidine 37
 Clopéрастine 191
Clopidogrel 116
 Clopidogrel 116
Clopixol 342
 Clorazépate 334
 Clorofène 557
 Clotiápine 342
 Clotiazépам 334
 Clotrimazole 232, 561, 565
Clozan 334
Clozapine 346
 Clozapine 346
Cluvot 133
Coagulation, facteurs 131
CoAprovel 43
 Cobicistat 473, 475-476
 Cobimétinib 540
Co-Bisoprolol 39
Co-Candesartan 43
 Cocarboxylase 553
 Codéine 190, 297-298
Codethyline 191
Co-Diovane 43
Co-Enalapril 40
Cofact 133
Co-Inhibace 40
Colchicine 316
 Colchicine 316
 Colécalciférol 323-324, 326, 547, 553
Colestid 101
 Colestipol 101
 Colestyramine 101
Co-Lisinopril 40
 Collistiméthate 452
Colistinéb 452
Colite ulcéreuse, médicaments 169, 519
Colitofalk 171
 Collagénase 572
Colludol 601
Collutabs 601
Colobreathe 452
Colocynthis-Homaccord 616
Colofiber 158
Colofort 160
Co-Losartan 43
Colowash 162
Combiflure 589
Combigan 588
Combivent 181
Combivir 470
Combodart 271
Comfeel Plus 577
Comtan 383
Conbriza 327
Concentré d'Antithrombine III 129
Concerta 370
Confidex 133
Confosept Eau Oxygénée 558
 Consoude (syn. Symphytum officinale) 310
Constella 163
Contraceptifs 235
Contraceptifs oraux 239
Contraception d'urgence 247
Contramal 296
Co-Olmesartan 43
Copa 578
Copaxone 527
Copegus 478
Coperindo 40
Coqueluche, vaccins 498, 508-510
Coqueluche, vaccins 509-511
Co-Ramipril 40
Corbilta 385
Cordarone 85
Co-Renitec 40
 Corifollitropine 258
Corotrope 57
Corsodyl 601
Corticostéroïdes, dermatologique 563, 565, 570-571
inhalés 182, 184, 186
nasal 598
ophtalmique 582-583
otique 594
rectal 170, 172
systémique 170, 221
Coruno 52
Corvaton 52
Cosentyx 524
Cosopt 588
Cotellic 540
Co-trimoxazole 443
Co-Valsartan 43-44
Coveram 41
Coversyl 76
Coversyl Plus 40
COVID-19, vaccins 497
Cozaar 79
Cozaar Plus 44
Cralonin 616
 Crataegus 338
Cremercort-H 565
Creon 151
Cresemba 457
Crestor 98
Crinone 262
 Crizotinib 540
Crohn, médicaments 169, 519
Croix Blanche 286
Croix Blanche Mono 282
Cromabak 583
 Cromogliclate 583
Cupraluna Omega 246
Cuprior 615
Curanail 561
Curapep 160
Curares 603
Curares, antagonistes 603
Curarisants 603
Curarisants, antagonistes 603
Curasorb 576
Curatoderm 570
Curosurf 195
C-Will 552
 Cyanocobalamine 550, 552-553
Cyanokit 610
Cyanure, intoxication 609
Cyclocur 252
Cyclogyl 584
Cyclopentolate 585
 Cyclopentolate 584-585
 Cyclophosphamide 540
Cycloplégiques 584
 Cyclosilicate de zirconium 611
Cymbalta 360
Cymevene 467
 Cynara scolymus 151
Cynarol 151
 Cyprotérone 218, 218-219
CYP, tableaux (Introduction) 24
Cyramza 540
Cystadane 615
Cystadrops 615
Cystagon 615
Cytarabine 540
 Cytarabine 540
Cytokines (antitumorale) 540
Cytosar 540
Cytotec 146
 Dabigatran 124
Dabigatran, intoxication 607
 Dabrafénib 540
Dacarbazine 540
 Dacarbazine 540
Dacogen 540
Dafalgan 282
Dafalgan Codeine 297
Dafalgan Plus Caffeine 286
Daflon 93
Dailiport 519
Dakar 142

- Dakin Cooper** 558
Daktacort 565
Daktarin 457, 561
Daktozin 561
Dalacin 233
Dalacin C 440
 Daltéparine 127
 Darnococog 132
 Danaparôide 128
Dantrium 403
 Dantrôle 403
Daonil 205
 Dapagliflozine 210, 211
Daphne 219
Daphne Continu 219
 Dapoxétine 276
Daraprim 465
 Daratumumab 540
 Darbépôitine 136
 Darifénacine 266
Darunavir 473
 Darunavir 473, 473, 476
 Darvadstrocel 172
Darzalex 540
 Dasatinib 540
 Daunorubicine 540
Daylette 241
DCI (prescription, Introduction) 10
D-Cure 547
D-Cure Calcium 323
Deanxit 343
Deca-Durabolin 217
Decapeptyl 220
 Décitabine 540
Décongestionnants, nasal 597
ophtalmique 584
systémique 596
 Dectaflur 543
Debrogyl 547
Defediol 547
 Déférasirox 611
 Défériprone 611
 Déferoxamine 611
 Défibrotide 130
Defitelio 130
 Dégarélix 220
Dehydrobenzperidol 343
De Icol 583
Delphi 564
Delstrigo 471
 Delta-9-tétrahydrocannabinol 402
 Dénosumab 328
Depakine 389
Dépendance, médicaments 371
Depo-Eligard 220
Depo-Medrol 224
Depo-Medrol + Lidocaine 224
Depo-Provera 245
Dépression bipolaire, médicaments 365
 Déqualinium 233
 Dérivés anthraquinoniques 602
Dérivés azoliques, dermatologique 561
systémique 454
vaginal 232
Dermestril 251
Dermovate 564
Descovy 471
Désensibilisants 537
Desferal 611
Désfésotérodine 266
Désinfectants 556
Desiret 245
Desloratadin(e) 535
 Desloratadine 535, 596
Desmopressine 227
 Desmopressine 227
Desocele 245
Desogestrel 245
Désogestrel 240, 242, 245
Desolina 240
Desomedine 580
Desopop 245
Desorelle 240
Detobra 583
Detrusitol 267
Dettolemedical
Chloroxylenol 557
Dexagenta-Pos 583
 Dexaméthasone 224, 582, 583-584, 591, 594, 599
Dexa-Rhinospay
Dexaméthasone / Tramazoline 599
Dexdor 603
 Dexkétoprofène 298, 305
 Dexmédétomidine 603
 Dexpanthénol 553
 Dextrazoxane 540
 Dextran 589
Dextromethorphan 190
 Dextrométhorphane 190-191
Diabète, médicaments 197
Diacomit 400
Diagnostic, agents 606
allergie 538
ophtalmique 589
radio- 606
résonance magnétique 606
Diamox 62
Diane 219
Diarrhée, médicaments 165
Diazepam 334
 Diazépam 334
Diazetop 334
 Dibotermine 328
 Dichlorobenzylalcoool 601-602
Dicloabac 582
Diclofenac 304-305
 Diclofénac 304-305, 308, 309, 582
Diclofenac Patch 309
Dicloptopic 309
Dicynone 134
Dienobel 241
Diénoigest 241-243, 252, 262
Differin 568
Dificlir 452
Diflucan 456
 Diflucortolone 565
Digitaliques, intoxication 607
 Digoxine 56
 Dihydrocodéine 191
Dihydropyridines 70
Diltiazem 72
 Diltiazem 72
 Diménhydrinate 536, 595
 Dimétindène 537, 600
 Dinitrate d'isosorbide 51-52
 Dinoprostone 255-256
 Dinutuximab 540
 Diosmine 93
Diovine 81
Diphantoine 398
 Diphenhydramine 536, 566
Diphénylpipéridines 343
Diphosphonates 324
Diphthérie, vaccins 498, 508-510
 Diphthérie, vaccins 509-511
Dipidolor 295
Dipiperon 343
Diprivan 603
Diprophos 224
Diprosalic 571
Diprosone 564
Dipyridamole 117
 Dipyridamole 117
 Disopyramide 86
Dispositifs intra-utérins 245
lévonorgestrel 247
 Disulfirame 372
Diurétiques 58
Diurétiques, de l'anse 60
d'épargne K 61
thiazides 59
 DMARD 311
Dobutamine 89
 Dobutamine 89
Dobutrexmylan 89
Docetaxel 540
 Docétaxel 540
 Docosanol 562
 Docusate 164, 164
Dogmatil 344
Dolcidium 306
Dolcispray 309
Dolenio 319
 Dolutégravir 475, 475-476
Dolzam 296
Dominal 342
Domperidon(e) 154
 Dompéridone 154
Donacom 319
Donepezil 411
 Donépézil 411
Donnafyta Meno 254
Donnafyta Premens 264
Dopage (Introduction) 7
Dopram 195
 Doravirine 471, 471
Dorinelletheramex 241
Dorintheramex 241
Dormiplant Mono 338
Dormonoct 334
 Dornase 193
 Dorzolamide 587, 588
Dorzolamide / Timolol 88
Dostinex 263
 Dosulépine 359
Dotagraph 606
Dotarem 606
Dovato 475
Dovobet 571

- Doxapram 195
Doxorubicin(e) 540
 Doxorubicine 540
Doxycycline 438
 Doxycycline 438
 Doxylamine 537
Doxylets 438
Dozurso 150
DRESS, syndrome (Introduction) 22
 Dropéridol 343
Drosana 241
Droseffik 241
Drosera-Homaccord 616
Drospibel 241
 Drosipirénone 241-242, 245, 252
Dr Scheffler Vitamin C 552
Duaklir 181
Duakopt 588
Dukoral 506
 Dulaglutide 207
Dulcolax Bisacodyl 162
Dulcolax Picosulphate 163
Duloxetine(e) 360-361
 Duloxétine 268, 360-361
Duoderm 577
Duoderm E 577
Duoderm Hydrogel 577
Duodopa 380
Duofilm 572
Duogestan 252
Duotrav 588
Duovent 181
Duphalac 159
Duphaston 261
 Dupilumab 524
Dupixent 524
Duracoll 450
Durafiber 577
Duratears 589
Durogesic 293
 Durvalumab 540
Duspatalin 149
Dutasteride 271
 Dutastéride 271, 271-272
Dutasteride / Tamsulosine 272
D-Vital 323
 Hydrogestérone 252, 261
Dynastat 308
Dysport 403
Ebastine 535
 Ebastine 535-536
Ebrantil 38
Ecalta 454
 Echinacea purpurea 596
Echinacin Liquidum 596
 Eculizumab 531
 Edoxaban 124
Edronax 358
Edurant 471
Efatrien 471
Efavirenz 471
 Efavirenz 471, 471-472
Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil 471-472
Efexor 361
Effala 575
Effortil 90
Efient 116
 Eflornithine 575
 Efmorotocog 132
Efracea 438
 Efrénonacog 133
Efudix 575
Elaprase 615
 Elbasvir 478
Eldepryl 384
Eldisine 540
Eleonor 239
 Elétriptan 405
Elidel 574
 Eliglustat 615
Eliquis 124
Elisamylan 219
EllaOne 248
Elmex Medical Gel 543
Elocom 564
Elocta 132
Elonva 258
 Elosulfase 616
 Elotuzumab 540
Eloxatin 540
 Eltrombopag 137
Eludril 601
 Elvitégravir 475
Elvorine 551
Emcoretic 39
Emend 156
 Emicizumab 132
Emla 604
 Empagliflozine 210, 211
Empliciti 540
Emselex 266
Emthexate 313, 540
 Emtricitabine 470, 471-472, 475-476
Emtricitabine / Tenofovir (disoproxil) 472
Emtriva 470
Enalapril 75
 Enalapril 40, 42, 75
Enalapril / Lercanidipine 42
Enbrel 521
Encéphalite à tiques, vaccins 496
Encéphalite à tiques, vaccins 496
Encéphalite japonaise, vaccins 496
Encéphalite japonaise, vaccins 497
 Encorafénib 540
Endofalk 160
Endopeg 160
Endoxan 540
Engerix-B 490
Engystol 616
 Enoxaparine 127
Enstilum 571
 Entacapone 383, 385
Entecavir 476
 Entécavir 476
Enterol 166
Entocort 170
Entresto 57
Entyvio 532
 Enzalutamide 540
Enzymes, dermatologique 572
pancréatiques 151
 Enzymes protéolytiques 572
Epclusa 478
Ephedrine 89
 Ephédrine 89
Epiduo 569
 Epinastine 583
 Epinéphrine 90, 605-606
Epipen 90
Epirubicin(e) 540
 Epirubicine 540
Epivir 470
Eplerenone 61
 Eplérenone 61
 EPO 136
 EPO (syn. époétine) 136-137
 Epoétine 136-137
 Epoprosténol 118
Eposin 540
Eprex 137
 Eprosartan 45, 79
 Eptacog 133
 Eptifibatide 118
Equasym 370
Erazaban 562
Erbitux 540
 Erdostéine 193
Erelzi 521
 Ergocalciférol 553
 Ergotamine 407
Ergot, dérivés, hyperprolactinémie 263
migraine 406
Parkinson 380
suppression lactation 263
 Eribuline 540
Erivedge 540
Erlotinib 540
 Erlotinib 540
 Ertugliflozine 210, 211
Erycine 567
 Erysimum (syn. Sisymbrium officinale) 191
Erythrocline 433
 Erythromycine 433, 567, 567, 569
Erythroïdétines 136
Esbriet 195
 Escherichia coli, extrait 511
Escidivule 356
Escitalopram 356
 Escitalopram 356
 Eskétamine 603
Esmeron 603
Esmocard 67
 Esmolol 67
Esomeprazole 142
 Esoméprazole 142, 308
Estivan 536
Estracyt 540
 Estradiol 242-243, 250-252, 252
 Estramustine 540
 Estriol 250-251, 251
Estrofem 250
Estrogènes, ménopause 250
oral 250
systémique 216, 250
transdermique 251
vaginal 251

- Estroprogestatifs, contraception* 236
ménopause 251
oral 239, 252
systémique 239, 252
transdermique 243, 252
vaginal 243
- Etamsylate 134
 Etanercept 521
 Etelcalcétide 229
 Ethambutol 448
Ethanol 557, 610
 Ethanol 557, 557-558, 610
 Ethinylestradiol 218-219, 239-244
 Ethosuximide 399
Ethylisme, médicaments 371
 Ethylmorphine 191
 Etiléfrine 90
 Etofénamate 309
 Etomidate 603
Etomidate-Lipuro 603
 Etonogestrel 243-244, 245
Etoposide(e) 540
 Etoposide 540
Etoricoxib 308
 Etoricoxib 308
 Etravirine 471
Etumine 342
 Eucalyptus 600
 Eucalyptus globulus 191
Eucreas 212
Eulitop 100
Euphon 191
Eurartesim 463
Eusaprim 444
Euthyrox 214
 Evérolimus 519, 540
Evicel 135
Eviplera 472
Evista 327
 Evolocumab 103
Evoltra 540
Evra 243
Exacyl 134
Excedryn 287
Exelon 412
Exemestan(e) 540
 Exémestane 540
 Exénatide 208
Exforge 46
Exforge HCT 47-48
Exjade 611
Expectorants 191
Extencin 422
 Extrait allergénique d'acariens 537
 Extrait allergénique de bouleau blanc 538
 Extrait allergénique de graminées 537-538
Extrapan 309
Eylea 591
Ezetimibe 102
 Ezétimibe 102, 104-105
Ezetimibe / Rosuvastatine 104
Ezetimibe / Simvastatine(e) 104
Ezetrol 102
Ezgal 102
Eziclen 162
- Fabrazyme** 615
Factane 132
Facteurs de coagulation 131
 Facteurs de coagulation 132, 132, 133, 133, 134, 135
Facteurs de croissance, hématopoïétiques 137
 Facteur II 133
 Facteur VII 133
 Facteur VIII 132, 132-133
 Facteur IX 133, 133
 Facteur X 133
 Facteur XIII 133, 135
 Facteur von Willebrand 132, 132-133
 Fampridine 402
Fampyra 402
Farmorubicine 540
Farydak 540
Fasenra 523-524
Fasigyn 464
Faslodex 540
Fastum 309
Fasturtec 318
Feburik 317
Febuxostat 317
 Fébuxostat 317
Feiba 133
 FEIBA 133
 Felbamate 400
Feldene 307
Felodipine 71
 Félodipine 39, 42, 71
Femara 540
Femodene 240
Femoston 252
Fendrix 490
Fenistil 537
Fenofibraat 100
 Fénofibrate 100, 105
Fenogal 100
Fenosup 100
 Fénotérol 181
Fentanyl 293, 603
 Fentanyl 293-294, 603
 Fenticonazole 232
 Fer 542, 542, 612
 Fer carboxymaltose 542
Fercayl 542
Fer, chélateurs 611
 Fer dextran 542
 Fer gluconate 542
Ferments digestifs 151
FeroGrad 542
Fero-Gradumet 542
 Fer polysaccharide 542
Ferricure 542
Ferriprox 611
Ferrum-Homaccord 616
 Fer saccharose 542
 Fer sulfate 542, 542
Fertinorm 259
 Fésotérodine 266
 Fexofénadine 536
Fiasp 201
Fibclot 134
Fibrates 100
 Fibrinogène 134, 135
 Fibronectine 135
- Fibrose pulmonaire, médicaments* 195
Fibryga 134
 Fidaxomicine 452
Fièvre jaune, vaccins 495
 Fièvre jaune, vaccins 496
Fièvre, médicaments 277, 281
 Fièvre typhoïde, vaccins 505
Fièvre typhoïde, vaccins 505
 Filgrastim 138
Finasteride 271
 Finastéride 271
 Fingolimod 527
Firezyr 615
Firmagon 220
Fissures anales, médicaments 172
FlV, médicaments 257
Flagyl 233, 464
Flaminal 576
Flammacerium 560
Flammazine 560
 Flavivirus, vaccins 496
 Flavonoïdes 93
Flecainide 86
 Flécaïnide 86
Flecateva 86
Flector Tissugel 309
Flemoxin 425
Flexagile 310
Flexium 309
Flixabi 522
Flixonase Aqua 598
Flixtotide 183-184
Flolan 118
Floxapen 423
Floxyfral 357
Fluanxol 342
Flubilarin 601
 Flucloxacilline 423
Flucon 582
Fluconazol(e) 456
 Fluconazole 456
Fludara 540
Fludarabine 540
 Fludarabine 540
Fludex 59
 Fludrocortisone 594
Fluimucil Antibiotic 599
Flumazenil 609
 Flumazénil 609
 Flumétasone 565
 Flunarizine 408
Flunatop 408
Flunitrazepam 334
 Flunitrazépam 334
Fluomizin 233
Fluorescein(e) 590
 Fluorescéine 589, 590
 Fluorométholone 582
Fluorouracil 540
 Fluorouracil 540, 575
 Fluorure 543, 543
Fluoxetine 356-357
 Fluoxétine 356-357
Fluoxone 357
 Flupentixol 342, 343
Fluracetyl 540
 Flurazépam 334
Flurbiprofen 601

- Flurbiprofène 601-602
Flutamide 540
 Flutamidate 540
 Fluticasone 183-184, 184-186, 598
Flutiform 184
Flutisacombio 185
Flutisamix 185
 Fluvastatine 98
Fluvoxamine 357
 Fluvoxamine 357
FML Liquifilm 582
Focuzine 413
Folavit 551
Folinate 551
 Folinatate 551
 Follitropine 258-259, 259
Fomepizole 611
 Formépizole 611
 Fondaparinux 129
Fontex 357
Foradil 178
Forlax 160
Formagal 179
Formoair 179
 Formotérol 178-179, 181, 184-186
Forsteo 327
Forxiga 210
Forzaten 46
Forzaten / HCT 48
Fosamax 325
 Fosampyrénavir 474
 Fosaprépitan 156
Fosavance 326
 Foscarnet 467
Foscavir 467
 Fosfomycine 446
Fosinil 75
 Fosinopril 75
Fosrenol 612
Fostimon 259
 Fotémustine 540
Fragmin 127
 Framycétine 599, 599, 602
Fraxiparine 127
Fraxodi 127
Freinateurs du transit intestinal 166
Frisium 333
Frovatex 405
 Frovatriptan 405
Fructines 163
Frusamil 62
 FSH 258-259, 259
FSME Immun 496
Fuca 162
Fucicort 565
Fucidin 559
Fucidin Hydrocortisone 565
Fucithalmic 580
Fultivit-D3 547
 Fulvestrant 540
 Fumarate de diméthyle 527
Furacine 558
Furadantine MC 445
Furosemide 60
 Furosémide 60-61, 62
 Fusidate 559
Fusidine 559
Fycompa 392
G6PD, déficit (Introduction) 23
Gabapentin(e) 395
 Gabapentine 395
Gabbroral 450
Gabitril 399
 Gadobénate 606
 Gadobutrol 606
Gadolinium, dérivés 606
 Gadotérate 606
 Gadotériol 606
Gadovist 606
 Gadoxétate 606
Gaelle 240
Galafold 615
Galantamin 412
 Galantamine 412
Gale, médicaments 562
 Galsulfate 615
Galvus 209
Gambaran 308
Gammanorm 512
Gamunex 512
 Ganciclovir 467, 581
Ganfort 588
 Ganirélix 220
Gardasil 495
Gardenal 397
Gastricalm 146
Gastricumeeel 617
Gastroprocinétiques 153
Gaviscon 147
Gazyvaro 540
 G-CSF 137
Gefitinib 540
 Géfinitinib 540
Geltim 586
Gemcitabin(e) 540
 Gemcitabine 540
 Gemtuzumab ozogamicine 540
Genotonorm 227
 Gentamicine 450, 583
Gentamycine 450
Genvoya 475
 Gestodène 240-241, 243
GHRH 228
Gilenya 527
 Giméracil 540
 Ginkgo biloba 413
Giotrif 540
 Glatiramère 527
Glaucome, médicaments 585
Glazidim 431
 Glécaprévir 478
 Glibenclamide 205
Gliclazide 205
 Gliclazide 205
Gliflozines 209
Glimepiride 205
 Glimépiride 205
Glinides 205
Glilolan 606
Gliptines 208
 Gliquidone 205
Glitazones 206
Glivec 540
Glucagen 608
 Glucagon 608
Glucobay 211
Glucocorticoïdes, dermatologique 563, 565, 570-571
inhalés 182, 184, 186
nasal 598
ophtalmique 582-583
otique 594
rectal 170, 172
systémique 170, 221
Glucophage 204
Glucosamine 319
 Glucosamine 319
Glucose 608
 Glucose 608
Glurenorm 205
Glycerine Suppo's 164
 Glycérol 164, 164
Glycopeptides 450
 Glycopyrronium 180, 181, 186, 603, 603
Glycosides digitaliques 55
Glypressin 227
Golaseptine-Lidocaine 601
 Golimumab 522
Gonadoréline, analogues 219
antagonistes 220
 Gonadotrophine chorionique 258
Gonadotrophines 257
 Gonadotrophines 258-259, 259
Gonal-F 258
Gonapeptyl 220
 Goséreline 219
Goutte, médicaments 315
Gracial 242
Grafalon 516
Grains de Vals Senna 162
 Graminées, extrait allergénique 537-538
 Granisétro 155
Granocyte 138
Grazax 537
 Grazoprévir 478
Grippe, médicaments 468
Grossesse et médicaments (Introduction) 27
 Guaifénésine 193
 Guanfacine 370
 Guimauve, racine (syn. Althaea radix) 194
 Guselkumab 524
Gynefix 246
Gyno-Daktarin 232
Gynoflor 251
Gynomyx 232
Gynoxin 232
Hacdil-S 558
Haemate P 132
Haemophilus influenzae, vaccins 499
Haemophilus influenzae, vaccins 510, 511
Halaven 540
Halcion 336
Haldol 343
 Halopéridol 343
Harmonet 240
 Harpagophytum 320
Harvoni 478
Havrix 489
HBPM 126

- Hbvaxpro** 490
HCG 258
- Hebucol** 151
- Helen** 242
- Heliclar** 436
- Hemangirol** 68
- Hématopoïèse, médicaments* 136
- Hémnine 615
- Hemlibra** 132
Hémorroïdes, médicaments 172
- Hémostatiques* 131
aspécifique 134
local 134
- Hepacaf** 513
- Heparine** 126
Héparine 126, 562
Héparine, intoxication 607
Héparines 125
Héparines 126-128, 562
Héparines de bas poids moléculaire 126
Héparines non fractionnées 125
Héparinoïdes 128
Héparinoïdes 128
Hépatite A, vaccins 488, 508
Hépatite A, vaccins 489, 508
Hépatite B, médicaments 476
Hépatite B, vaccins 489, 508, 510
Hépatite B, vaccins 490, 508, 510-511
Hépatite C, médicaments 477
Hépatotropes 150
- Hepeel** 617
- Hepsera** 476
- Herceptin** 540
- Heria** 253
Herpès, médicaments, dermatologique 561
ophtalmique 581
systémique 466
Herpes zoster, vaccin 492
- Herzuma** 540
Hespéridine 93
Hexamidine 558, 580, 601
Hexétidine 601
- Hexomedine** 558
- Hextril** 601
- Hexvix** 606
- Hexyon** 510
- Hibidil** 557
- Hibiscrub** 557
- Hibitane** 557
HIB, vaccins 499
Hib, vaccins 510
Hib, vaccins 510, 511
- Hirudoid** 566
Histamine 538
HIV, médicaments 468
- Hizentra** 512
HMG 259, 259
- Holoclar** 591
- Holoxan** 540
Homéopathie, médicaments 616
- Homeoptic** 617
Hormones, antidiurétique 226
de croissance 227
hypophysaires 226
hypothalamiques 226
Hormones sexuelles 216
Hormones, thyroïdiennes 213
- Hospaq** 558
HPV, vaccins 493
HPV, vaccins 495
- Hulio** 521
- Humalog** 201
- Humalog Mix** 202
- Humatrope** 227
- Humira** 521
- Humuline** 201-202
Huntington, médicaments 413
- Hurricane** 605
- Hyalgan** 320
- Hyalo4 Skin** 577
Hyaluronate 320
- Hycamtin** 540
- Hydral** 557
- Hydrea** 540
Hydrocellulaires, pansements 578
Hydrochlorothiazide 39-45, 47-49
- Hydrocoll** 577
Hydrocolloïdes, pansements 576
- Hydrocortisone** 224
Hydrocortisone 224, 564-565, 565, 582, 584, 602
Hydrofibres, pansements 577
Hydrogels, pansements 577
Hydrogénocarbonate 147, 160-161
- Hydromorphe 294
- Hydroisorb** 577
- Hydroxocobalamine** 550
Hydroxocobalamine 550, 610
Hydroxycarbamide 138, 540
Hydroxychloroquine 314
Hydroxyéthylrutrosides 93
Hydroxypropylméthylcellulose (syn. hypromellose) 589, 589
Hydroxyzine 537
- Hygroton** 59
Hyoscine (syn. scopolamine) 603
- Hypericum perforatum* 365
- Hyperiplant** 365
Hyperkaliémie, effet indésirable (Introduction) 611
Hyperkaliémie, médicaments 611
- Hyperlipen** 100
Hyperprolactinémie, médicaments 263
Hypertension, médicaments 33
Hypertension pulmonaire, médicaments 106
Hypertrophie prostatique, médicaments 268
Hyperuricémie, médicaments 315
- Hypnomidate** 603
Hypnotiques 329
phytothérapie 338
Hypochlorite de sodium 558
- Hypoglycémie, médicaments* 608
Hypolipémiants 94
- Hypoloc** 68
- Hyporetic** 39
Hypotension, aiguë, médicaments 89
chronique, médicaments 90
Hypromellose 589, 589
- Hyrimoz** 521
- Hytrin** 270
- Ibandronate** 325
Ibandronate 325
- Ibance** 540
- Ibrutinib 540
- Ibucaps** 305
- Ibumed** 305
- Ibuprofen** 305-306, 309
Ibuprofène 108, 297, 305-306, 309, 597
Icatibant 615
Ichtammol 573, 573
- Iclusig** 540
- Idacio** 521
- Idarubicine 540
Idarucizumab 608
Idébénone 591
Idélalisisib 540
- Idelvion** 133
Idursulfase 615
IECA 73
Ifosfamide 540
- Ilaris** 524
- Ilxel** 535
- Ilumetri** 524
IMAO, dépression 362
Parkinson 383
- Imatinib** 540
Imatinib 540
- Imbruvica** 540
- Imfinzi** 540
Imiglucérase 615
Imipramine 359
Imiquimod 574
- Imitrex** 406
Immunglobulines 512-514, 516
Immunglobulines, antilymphocytes 515
polyvalentes 512
spécifiques 512
Immunomodulateurs, dermatologique 573
systémique 515
Immunosuppresseurs 515
- Imovoid** 540
- Imodium** 167
- Imodium Duo** 167
- Imonogax** 149
- Imovane** 337
- Imovax Polio** 485
- Implanon** 245
- Impromen** 343
Impuissance, médicaments 272
- Imraldi** 521
- Imuran** 516
Incontinence d'effort, médicaments 267
Incontinence urinaire, médicaments 265
- Increlex** 615

- Incrétinomimétiques* 206
- Incruse** 181
- Indacatérol 179, 181
- Indapamide** 59
- Indapamide 40-41, 47, 59
- Inderal** 68
- Inderm** 567
- Indigotine (syn. carmin d'indigo) 606
- Indocollure** 582
- Indométacine 306, 309, 582
- InductOs** 328
- Inegy** 105
- Infanrix Hexa** 511
- Inflectra** 522
- Infliximab 522
- Influenza, médicaments 468
- Influenza, vaccins 486
- Influenza, vaccins 488
- Influvac Tetra** 488
- Inhibace** 75
- Inhibiteur de la C1 estérase 615
- Inhibiteur de l'alpha-1 protéinase 616
- Inhibiteur(s) (de la) sécrétion sérotonine* 168
- Inhibiteur(s) de(s), 5-alpha-réductase* 270
- anhydrase carbonique, ophtalmique* 587-588
- anhydrase carbonique, systémique* 62
- aromatase* 540
- cholines térasés* 409, 411
- cholines térasés, intoxication* 610
- COMT* 382
- DPP-4* 208
- entrée* 474
- enzyme de conversion l'angiotensine* 73
- facteur Xa* 129
- Inhibiteur(s) de(s) facteur Xa* 122
- Inhibiteur(s) de(s), intégrase* 474
- microtubules* 540
- monoamine oxydases* 362, 383
- Inhibiteur(s) de(s), PCSK9* 103
- phosphodiesterase de type 5* 106
- Inhibiteur(s) de(s), phosphodiesterases de type 3* 57
- phosphodiesterases de type 5* 272
- pompe à protons* 141
- protéase virale* 472
- protéines kinases* 529, 540
- recapture de la noradrénaline* 358
- recapture de la noradrénaline et dopamine* 361
- recapture de la sérotonine* 354
- recapture de la sérotonine et noradrénaline* 360
- récepteur P2Y12* 114
- sécrétion acide gastrique* 141
- Inhibiteur(s) de(s), SGLT2* 209
- Inhibiteur(s) de(s), thrombine* 128
- Inhibiteur(s) de(s) thrombine* 122
- Inhibiteur(s) de(s), topo-isomérase* 540
- transcriptase inverse* 469
- xanthine-oxydase* 316
- Inhibiteurs libération médiateurs, ophtalmique* 583
- Injectafer** 542
- Inlyta** 540
- Innohep** 128
- Inosine 531
- Inotuzumab ozogamicine 540
- Inotylol** 573
- Inovelon** 400
- Inprosub** 262
- Inspra** 61
- Instabilité vésicale, médicaments* 265
- Instillagel** 604
- Insuffisance cardiaque, médicaments* 54
- Insulatard** 201
- Insuline aspart 201, 203
- Insuline dégludec 202, 212
- Insuline détémir 202
- Insuline glargine 202, 212
- Insuline glulisine 200
- Insuline isophane 201, 202
- Insuline lispro 201, 202
- Insulines* 199
- Insulines 200-202, 202-203, 212
- Insuman** 201
- Integrilin** 118
- Intelence** 471
- Interactions (Introduction), tableau vitamine K-antagonistes* 119
- Interactions (Introduction) tableaux CYP* 24
- tableaux P-gp* 24
- Interférons* 525
- Interférons* 525-526
- Intervalle QT, effet indésirable (Introduction)* 19
- Intoxications médicamenteuses (Introduction)* 29
- Intoxications, médicaments* 607
- amanite phalloïde* 610
- antagonistes de la vitamine K* 607
- benzodiazépines* 609
- cyanure* 609
- dabigatran* 607
- digitalique* 607
- héparine* 607
- inhibiteurs des cholines térasés* 610
- méthanol* 610
- opioïdes* 609
- paracétamol* 608
- Intrrosa** 254
- Intrasite** 577
- Intuniv** 370
- Inuvair** 185
- Invega** 347-348
- Invirase** 474
- Invokana** 210
- lobitridol 606
- lode 606
- lodixanol 606
- lohexol 606
- loméprol 606
- lomeron** 606
- lopidine** 586
- lopromide 606
- loversol 606
- loxitalamate 606
- Ipilimumab 540
- IPP* 141
- Ippracid** 144
- Ipratropium 180, 181, 598, 599
- Iqymune** 512
- Irbesartan** 79
- Irbésartan 43-44, 79
- Irbesartan / HCT** 44
- Iressa** 540
- Irinotecan** 540
- Irinotécan 540
- Irricrem** 565
- IRSN* 360
- Iruvox Mono** 572
- Isavuconazole 457
- Isentress** 475
- Iso-Betadine** 234, 558, 590, 601
- Isoconazole 561, 565
- Isocural** 569
- Isoniazide 447
- Isooprénaline 88
- Isoprinosine** 531
- Isopropranol 557-558
- Isoptine** 72
- Isopto-Atropine** 584
- Isopto Tears** 589
- Isosorbide dinitrate 51-52
- Isosupra** 569
- Isoten** 66
- Isotretinoïne** 569
- Isotrétinoïne 569
- Ispaghul (syn. Plantago ovata) 158, 158, 164
- Isradipine 71
- ISRS* 354
- Isuprel** 88
- Itraconazol(e)** 457
- Itraconazole 457
- Itralazax** 538
- IUB Ballerine** 246
- IUB SCu** 246
- Ivabradine** 53
- Ivabradine 53
- Ivacaftor 615, 616
- Ivemend** 156
- Ivermectine 570
- Ixazomib 540
- Ixékizumab 524
- Ixiaro** 497
- IzzyRing** 243
- Jakavi** 540
- Janumet** 212
- Januvia** 209
- Jardiance** 210
- Jaydess** 247
- Jentadueto** 212
- Jetrea** 591
- Jevtana** 540

- Jext** 90
Jinarc 276
Jivi 132
Jorveza 170
Juluca 475
Kadcyla 540
Kaletra 474
Kalip'tus-Medical 191
Kali-Sterop 544
Kaloban 596
Kaltostat 576
Kalydeco 615
Kamillosan 566, 601
Kanavig 581
Kanjinti 540
Kaolin 147, 573
Kayexalate 611
KCI 544
Kefadim 431
Keforal 429
Kefzol 429
Kemadrin 384
Kenacort A 225
Kengrexal 117
Kentera 266
Keppra 391
Kératolytiques 572
Ketalar 603
Kétamine 603
Kettesse 305
Kétoconazole 561
Kétoprofène 306, 309
Kétorolac 305, 582
Ketotifen 537
Kétotifène 537, 583
Kezara 524
Keytruda 540
Kineret 523
Kinespir Patch 309
Kinzalkomb 44
Kinzalmono 80
Kisqali 540
Kivexa 470
Klean-Prep 160
Klimedix 252
Kliniderm Alginate 576
Kliniderm Foam 578
Kliniderm Foam Silicône 578
Kliniderm Hydro 577
Kliniderm Silicône 578
Klinotab 439
Kliogest 252
Komboglyze 212
Konakion 548
Kovaltry 132
Kredex 67
Kuvan 615
Kyleena 247
Kymriah 540
Kyntheum 524
Kyprolis 540
Kytril 155
Labétalol 67
Laclimella 252
Lacosamide 399
Lacrinorm 589
Lactool 166
Lactobacillus acidophilus 166, 251
Lactulose 159
Lactulose 159
Lambipol 390
Lamictal 390
Lamisil 458, 561
Lamivudine 470, 470-471, 475-476, 477
Lamivudine / Zidovudine 470
Lamotrigin(e) 390
Lamotrigine 390
Lanitop 56
Lanoline 589
Lanoxin 56
Lanréotide 228
Lansoprazol(e) 142
Lansoprazole 142
Lansoyl Paraffine 158
Lanthane 612
Lantus 202
Lanvis 540
Lapatinib 540
Lariam 462
Larmes artificielles 589
Laronidase 615
Laseaxan 338
Lasix 61
Latanoprost 587
Latanoprost 587, 588
Latanoprost / Timolol 588
Latanotears 587
Lauromacrogol (syn. polidocanol) 93
Laurylsulfoacétate 164
Lavande 338
Lavandula angustifolia 338
Lavement au Phosphate 164
Lavinia 239
Laxatifs 157
Laxavit 164
Laxido 160
Laxoberon 163
2Lebv 616
Lecrolyn 583
Ledertrexate 313
Léclipasvir 478
Leflunomide 314
Léflunomide 314
Legalon 151
Legalon-Sil 610
Lemocin 601
Lemsip 282
Lemtrada 526
Lénalidomide 540
Lendormin 333
Lénograstime 138
Lenvatinib 540
Lenvima 540
Lenzetto 251
Leponex 346
Lercanidipin(e) 71
Lercanidipine 42, 71
Lerivon 363
Lescol 98
Lésinurad 318
Létermovir 478
Letrozol(e) 540
Létrozole 540
Leucine 553
Leukeran 540
Leuproréline 220
Leustatin 540
Levact 540
Levemir 202
Levesialle Continu 239
Levetiracetam 391
Lévétiracétam 391
Levitra 274
Levobupivacaine 604
Lévobupivacaine 604
Lévocabastine 583, 599
Levocetirizine 536
Lévocétirizine 536
Levodonna 248
Lévodopa 380, 385
Lévodropropizine 191
Lévofloxacine 442
Lévofloxacine 442
Levofolic 551
Lévofolinate 551
Lévomenthol 600
Lévomépromazine 342
Lévonorgestrel 239-240, 243, 247-248
Levonortis 247
Levophed 90
Levorichter 239
Levosert 247
Lévosimendan 57
Lévothyroxine 214
Levotuss 191
Lexotan 333
LH 259
Lherp 616
Libroxan 376
Lidocaine 605
Lidocaïne 84, 147, 172, 224, 254, 585, 589, 594, 594, 601-602, 604, 604, 605, 605-606
Lignospan 606
Linaclotide 163
Linagliptine 209, 212
Linccocin 440
Lincomycine 440
Lindynette 240
Linezolid 451
Linézolide 451
Linisol 605
Lioresal 402
Lipactin 562
Lipanthyl 100
Lipanthylnano 100
Lipase 151
Lipeglifragstim 138
Lipercosyl 110
Lipertance 110
Lipiodol Ultra Fluide 606
Lipitor 98
Liposic 589
Liraglutide 208, 212, 613
Lisinopril 75
Lisinopril 40-41, 75
Litak 540
Lithium 367
Lithium carbonate 367
Litican 154
Livial 253
Livostin 583, 599
Lixiana 124
Lixisénatide 208, 212

- L-Mesitrán** 577, 578
Locacortene 565
Loceryl 561
Locoid 564
Lodixal 72
 Lodoxamide 583
Lodoz 39
 Loflazépate d'éthyle 334
Logimat 39
Lokelma 611
Lomatuell Pro 578
Lomir 71
Lonarid N 286
 Lonococog 132
Lonquex 138
Lonsurf 540
Loortan 79
Loortan Plus 44
Loperamide 167
 Lopéramide 167, 167
 Lopinavir 474
 Loprazolam 334
Lopresor 67
Loramet 335
Loratadine 536
 Loratadine 536, 596
Lorazepam 335
 Lorazépam 335
Lormetazepam 335
 Lormétazépam 335
Losartan 79-80
 Losartan 43-44, 79-80
Losartan Plus 44
Losec 143
Losferron 542
Lotriderm 565
Louise 242
Lowette 239
Lpapi 616
L-Thyroxine 214
 L-thyroxine 214
Lucentis 591
Ludiomil 359
Lueva 245
Luffa-Heel 617
Luffeel 617
 Lumacaftor 616
 Luméfantrine 463
Lumigan 587
Lumivela Continu 240
Lutenyl 261
 Lutropine 259
Lveru 616
 Lymécycline 438
 Lynestrérol 261
Lynparza 540
Lyrca 396
Lysanxia 335
 Lysat bactérien 511
 Lysine 553
Lysodren 540
Lysomucil 192
Lysotossil 191
Lysox 192
Lyumjev 201
Lyxumia 208
Maalox Antacid 147
Maalox Antacid + Antigas 147
Maalox Control 144
- Mabthera** 540
 Macitentan 107
Maclar 436
 Macrogol 160, 160-161, 164
Macrogol + Electrolytes 160-161
Macrolides 433
 Magaldrate 146-147
Magneclio 543
 Magnésium aspartate 553
 Magnésium carbonate 147, 553, 612
 Magnésium chlorure 543
 Magnésium citrate 166
 Magnésium gluconate 543
 Magnésium hydroxyde 147
 Magnésium oxyde 164, 553
Magnesium Sulfate 543
 Magnésium sulfate 162, 543, 553
 Magnésium trisilicate 147
Maladies métaboliques, médicaments 614
Malaria, médicaments, prévention 461
traitement 462
Malarone 462
Mal des transports, médicaments 595
Mama Natura Dento 617
Mama Natura Dormi 617
Mama Natura Gastro 617
Mann 286
 Maprotiline 359
 Maraviroc 474
Marcaine 605
Marcaine avec Adrenaline 605
Marcoumar 122
Marevan 122
MargotMylan 242
MarliesMylan 242
 Marron d'Inde (syn. *Aesculus hippocastanum*) 93
Marvelon 240
Matrifen 294
Mavenclad 540
Mavret 478
Maxalt 406
Maxidex 582
Maxitrol 584
Maxsoten 39
 Mébéndazole 459
Mebeverine 149
 Mébévérine 149
 Mécasermine 615
 Mécétronium 558
Mediaven 93
Medica 601
Médicaments contre les fistules anales 172
Médicaments orphelins (Introduction) 7
Medihoney 578
Medihoney Apinate 576
Medikinet 370
Medrol 224
 Médroxyprogestérone 245, 261
 Méfloquine 462
Megace 261
Megalotect 514
- Mégestrol 261
Mekinist 540
Mektovi 540
Melatonine 338
 Mélatonine 338
Meliane 240
 Melissa officinalis 338
 Mélitracène 343
Meloxicam 306-307
 Méloxicam 306-307
 Melphalan 540
Memantine 412
 Mémantine 412
Ménière, médicaments 594
Méningocoques, vaccins 500
Méningocoques, vaccins 502
Ménopause, médicaments 249
Menopur 259
 Ménotropine 259, 259
 Mentha x piperita 149, 149
 Menthe (syn. *Mentha x piperita*) 149, 149
 Menthol 310, 566
Menveo 502
 Méphénésine 310
Mephenon 294
Mepilex 578
Mepilex-AG 578
Mepitel 578
 Mépivacaïne 605-606
Mepivastesin 606
 Mépolizumab 524
 Mercaptamine 615-616
 Mercaptopurine 540
Mercilon 240
Meronem 432
Meropenem 432
 Méropénem 432
Mesalazine 171
 Mésalazine 171
 Mesna 540
 Mestérolone 217
Mestinon 409
Metalyse 130
 Métamizole 285
Metatop 335
Metformax 204
Metformine 204
 Metformine 204, 211-212
 Méthadone 294
Méthanol, intoxication 610
Méthémoglobinémie, médicaments 609
 Méthénamine 166
Methergin 255
Methotrexate 540
 Méthotrexate 313, 540
 Méthoxypropyléthyléneglycol-époétine 137
 Méthyl aminolévulinate 575
 Métyldopa 37
 Métylergométrine 255
Methyl(f)(phen)ida(a)t(e) 370
 Méthylinaltrexone 299
 Méthylphénidate 370
 Méthylprednisolone 224, 224, 564
 Méthylthionium 609
Metiblo 609
 Métildigoxine 56

- Métoclopramide 154
Metoject 313
Metoprolol 67-68
 Métoprolol 39, 67-68
Metronidazole 464
 Métronidazole 147, 233, 464, 570
Metvix 575
Mezavant 171
Miacalcic 229
 Miansérine 363
Micardis 80
MicardisPlus 44
 Miconazole 232, 457, 561, 561, 565, 569
Microgynon 239
Microlax 164
Micropaque 606
Microtrast 606
Mictonet 267
Mictonorm 267
Midazolam 603
 Midazolam 335, 603
MI-DIU Load 246
MI-DIU Sert 246
 Midostaurine 540
Mifegyne 262
 Mifépristone 262
Miflonide 183
 Migalastat 615
Migard 405
 Miglustat 616
Migraine, médicaments 404
Migraine, prophylaxie 407
 Milépertuis (syn. Hypericum perforatum) 365
 Mirinone 57
Mimpara 229
 Minéraux 541
 Minipilule 245
Minirin 227
Minitran 52
Mino 439
Minocycline 439
 Minocycline 439
Minotab 439
Minoxidil 575
 Minoxidil 575
Minulet 240
Miostat 590
 Mirabégron 266
Mirapexin 381
Mircera 137
Mirelle 241
Mirena 247
Mirtazapine 363-364
 Mirtazapine 363-364
Mirvaso 569
 Misoprostol 146, 308
Mithra Flex 246
Mithra Load 246
Mithra Sert 246
Mithra T 247
Mitomycin 540
 Mitomycine 540
 Mitotane 540
Mitoxantrone 540
 Mitoxantrone 540
Mivacron 603
 Mivacurium 603
 Mizolastine 536
Mizollen 536
M.M.R. VaxPro 507
Mobic 307
Mobilisin 310
Moclobemide 362
 Moclobémide 362
 Modafinil 370
Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes 216, 326, 540
Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone 220
Mogadon 335
Molaxole 161
 Molsidomine 52
Momepax 599
Mometasone 599
 Mométasone 564, 599
Mometeva 599
Monitoring des concentrations plasmatiques (Introduction) 17
 Monobactames 432
Monoclarium 436
Monofree Dexamethason 582
Monofree Oxybuprocaine 589
Monofree Tropicamide 585
Monoprost 587
Montelukast 187
 Montélukast 187-188
Monuril 446
Morning after pill 247
 Moroctocog 132
Morphine 294-295
 Morphine 294-295
Morphine, antagonistes 299, 609
Morphiniques, analgésiques 288
anesthésie 603
dépendance 375
Motifene 305
Motilité utérine; médicaments 255
Motilium 154
Moutarde à l'azote et dérivés 540
Movicol 161
Moviprep 160
Moxifloxacin(e) 443
 Moxifloxacin 442-443, 581
Moxonidine 37-38
 Moxonidine 37-38
Mozobil 138
MS Contin 294
MS Direct 294
Mucinum 162
Mucoangin 601
Mucodox 193
Mucolytiques 191
 Mucopolysaccharide 310, 566
Muco Rhinathiol 193
Mulimen 617
Multigam 512
Multihance 606
Muphoran 540
 Mupirocine 559
Mvasi 540
Myambutol 448
Mycobutin 452
Myconail 561
 Mycophénolate 518
Mycophenolat(e) Mofetil 518
Mycose, médicaments dermatologique 560, 565
systémique 453
vaginal 231
Mycosten 561
Mydrane 585
Mydriacyl 585
Mydriaserit 585
Mydriatiques 584
Myfenax 518
Myfortic 518
Myk 561
Myleran 540
Myloop 244
Mylotarg 540
Myocet 540
Myocholine 268
Myozyme 615
Myrosor 105
MySimba 614
Mysoline 397
 Nabumétone 308
Nacrez 245
 Nadroparine 127
 Naftazone 93
 Naftidrofuryl 92
Naglazyme 615
 Nalméfène 372
Naloxon 609
 Naloxone 298, 376-377, 609
Naltrexone 376
 Naltrexone 376, 614
 Nandrolone 212
Nanogam 517
 Naphazoline 584, 597, 599
Naphcon-A 584
Naprosyne 306
Naproxen(e) 306
 Naproxène 306, 308
Naramig 405
Naratriptan 406
 Naratriptan 405-406
Narcolepsie, médicaments 368
Naropin 605
Nasa Rhinathiol 598
Nasasinutab 598
Nasonex 599
 Natalizumab 528
Navalit 537
Navelbine 540
Nebido 217
Nebivolol 68
 Nébivolol 39, 68
Nebu-IPrasal 181
 Néfopam 286
Negaban 427
Neisvac-C 502
 Nélarabine 540
Neobacitracine 559, 581
Neo-Cutigenol 573
Neo-Golaseptine 602
Néomacrolides 433
Néomycine 581, 584, 594
Neoral-Sandimmun 517
Neorecormon 137

- Neo-Sabenyil** 557
 Néostigmine 409, 603
Neotigason 571
Néovaisseaux choroidiens, médicaments 590
 Népaléfénac 582
Nesivine 597
Nestosyl 566
Nestrolan 364
 Nétupitant 156
Neulasta 138
Neupogen 138
Neupro 382
Neurexan 617
Neurobion 552
Neuroleptiques 339
Neuroleptiques, syndrome malin (Introduction) 21
Neurontin 395
Neuropathies optiques héréditaires, médicaments 591
Neutropénie, médicaments 137
Neutroses 147
Nevanac 582
Nevirapine 471
 Névirapine 471
Nevrine Codeine 298
Nexavar 540
Nexiam 142
NexoBrid 572
Nicardipine 71
 Nicardipine 71
 Niclosamide 459
Nicorette 373
Nicotibine 447
 Nicotinamide 553
 Nicotinate de méthyle 310
 Nicotine 373
Nicotinell 373
Nifedipine 71
 Nifédipine 71
Niflugel 309
 Nilotinib 540
Nilstat 454
Nimbex 603
Nimenrix 502
 Nimodipine 71
Nimotop 71
Ninlaro 540
 Nintédanib 195, 540
Niquitin 373
 Nitrisone 616
 Nitrazépam 335
Nitrés, dérivés 51
Nitroderm 52
 Nitrofurantoin 558
Nitrofuranes 444
 Nitrofurantoiné 445
 Nitroglycérine 52, 172
Nivestim 138
 Nivolumab 540
Nizoral 561
Nobiretic 39
Nobiten 68
Nocdurna 227
Noctamid 335
Nogest 261
Nolvadex 540
Nomegestrol 261
 Nomégestrol 242, 261
 Nonacog 133
Nootropil 92
Noradrenaline 90
 Noradrénaline (syn. norépinéphrine) 90
Noranelle 239-240
 Nordazépam 335
Norditropin 228
 Norelgestromine 243
Norepine 90
 Norépinéphrine 90
 Noréthistérone 252
Norflouxacine 443
 Norflouxacine 443
Norgalax 164
 Norgestrel 252
Norit 166
Norit Carbomix 166
Norlevo 248
Normacol 158
Normosang 615
Norprolac 264
Nortrilen 360
 Nortriptyline 360
Nortussine Mono 190
Norvir 474
Noscafex 191
Nosca-Mereprine 191
 Noscapine 191
Novaban 155
Novalgine 285
NovoEight 132
Novolizer Budesonide 183
Novolizer Formoterol 179
Novolizer Salbutamol 178
NovoMix 203
NovoNorm 206
NovoRapid 201
NovoSeven 133
Noxafil 457
Nozinan 342
Nplate 137
Nucala 524
Nu-Derm Hydrocolloid 577
Nu-Gel 577
Nurofen 306
Nurofen Patch 309
 Nusinersen 616
Nustasium 536
NutropinAq 228
Nuvaring 244
Nuwij 132
Nux Vomica-Homaccord 617
Nystatine 454
 Nystatine 454
Obésité, médicaments 612
 Obinutuzumab 540
Obizur 132
Obracin 450
 Ocrélizumab 528
Ocrevus 528
 Ocriplasmin 591
Octagam 513
Octanate 132
Octanex 133
Octaplex 133
 Octocog 132
Octostim 227
 Octréotide 228
Oculo-Heel 617
Oculotect 589
Ocytociques 255
Odefsey 472
Oedien 242
Oekolp 251
Oestrogel 251
Ofev 195
Ofloxacine 443
 Ofloxacine 443, 581
Ogivri 540
 Olafur 543
Olanzapine 347
 Olanzapine 347
 Olaparib 540
Olmesartan 80
 Olmésartan 42-43, 45-49, 80
Olmesartan / Amlodipine 46
Olmesartan / Amlodipin(e) / HCT 48
Olmesartan / HCT(Z) 45
Olmetec 80
Olmetec Plus 45
 Olodatérol 179, 181-182
 Olopatadine 583
Olumiant 529
Omacor 102
 Omalizumab 538
 Oméga-3, acides gras 102
Omeprazole 143-144
 Oméprazole 143-144
Omic 270
Omnipaque 606
Omnitrope 228
Onbrex 179
Oncaspar 540
Oncotice 540
Ondansetron 155
 Ondansétron 155
Onglyza 209
Onguent Camphré 566
Onivde 540
Onpattro 615
Ontruzant 540
Opatanol 583
Opdivo 540
Ophtesic 589
Opioides 288
 anesthésie 603
 antagonistes 299, 609
 dépendance 375
Opryme 381
Opsumit 107
Opticrom 583
Optiray 606
Optison 606
Optovit E 548
Oralair 538
Orap 343
Oraqix 605
Oreillons, vaccins 485, 506
Oreillons, vaccins 507-508
Orencia 530
Orfadin 616
Orgalutran 220
Orgametril 261
Organ 128
Orkambi 616
Orlistat 613

- Orlistat 613
 Ornidazole 464
Oscillocoquinum 617
 Oséltamivir 468
 Osimertinib 540
Ostéoporse, médicaments 321
Oteel 617
 Otéracil 540
Otezla 530
 Otilonium 149
Otipax 594
Otocalmine 594
Otrivine Anti-Allergie 598
Otrivine Decongestionnant 598
Otrivine Duo 599
Ovaleap 258
Ovitrelle 258
Oxaliplatin(e) 540
 Oxaliplatine 540
Oxazepam 335
 Oxazépam 335
Oxcarbazépine 394
 Oxcarbazépine 394
Oxis 179
Oxybate 370
 Oxybate 370
Oxybuprocaine 589
 Oxybuprocaine 589, 589
Oxybutynine 266
 Oxybutynine 266
Oxycodon(e) 295
 Oxycodone 295, 298
Oxycontin 295
 Oxyhydroxyde
 sucro-ferrique 612
 Oxymétazoline 597
Oxynorm 295
 Oxytétracycline 559, 565, 581, 584
 Oxytocine 256
Ozempic 208
Ozurdex 591
Pabal 255
Paclitaxel 540
 Paclitaxel 540
Paclitaxin 540
Paget, médicaments 321
 Palbociclib 540
Palexia 296
Paliperidon(e) 348
 Palipéridone 347-348
 Palivizumab 468
Palladone 294
Palonosétron 155
 Palonosétron 155, 156
Paludisme, médicaments, prévention 461
 traitement 462
Pamidronate 325
 Pamidronate 325
Panadol 282
Panadol Plus 287
Pancréas, enzymes 151
Pancréatine 151
Pangel 567
 Panitumumab 540
Pannocort 665
 Panobinostat 540
Pantole 594
Pansements actifs 575
 alginates 576
 au charbon 578
 divers 578
 hydrocellulaires 578
 hydrocolloïdes 576
 hydrofibres 577
 hydrogels 577
 interfaces 578
 siliconés 578
Pantogastrix 144
Pantomed 144
Pantoprazol(e) 144-145
 Pantoprazole 144-145
 Pantothénate 553
Pantozol 145
Papaverine 149
 Papavérine 149
 Papillomavirus, vaccins 495
Paracaps 283
Paracetabs 283
Paracetamol 283
 Paracétamol 282-283, 286-287, 297-298, 596-597
Paracetamol / Codeine 297-298
Paracétamol, intoxication 608
Paracodine 191
 Paraffine 158, 589
Paralysants neuromusculaires 603
Parasineg 596
 Parécoxib 308
Pariet 145
Parkinson, médicaments 378
Parlodol 381
 Paromomycine 450
Paroxetine 357
 Paroxétine 357
Parsabiv 229
 Passiflora incarnata 338, 338
Pathologies de la rétine, médicaments 590
 Patisirane 611
 Patisiran 615
 Pazopanib 540
Pedea 108
Pédiculose, médicaments 562
 Pégaspargase 540
Pegasys 525
 Pegfilgrastim 138
 Peginterférons 525-526
 Pegvisomant 230
 Pelargonium 596
Pelgraz 138
Pelmeg 138
Pelvicare 267
 Pembrolizumab 540
 Pémétréxed 540
Penadur (voir Extencin) 422
 Penciclovir 562
Penicilline 422
 Pénicilline G (syn.
 benzylpénicilline) 422
Pénicillines 420
Pentacarinat 465
 Pentamidine 465
Pentasa 171
 Pentoxifylline 92
 Pérampanel 392
Peramteva 42
Perdofemina 306
Perdolan 283
Perdolan Compositum 287
Perdophen 306
 Perflutène 606
Pergoveris 259
Perindopril 76
 Périndopril 40-42, 47, 76, 110
Perindopril / Amlodipine 42
Perindopril / Indapamide 41
Perjeta 540
Permafoam 578
 Perméthrine 563
 Peroxyde d'hydrogène 558
 Pertuzumab 540
Pervenche, alcaloïdes 540
Perynella 242
 Péthidine 295
Pethisom 295
P-gp, tableaux (Introduction) 24
Pharmacovigilance (Introduction) 18
Pharmalgen Bee 538
Pharmalgen Wasp 538
 Phénazopyridine 276
 Phéniramine 584
Phenobarbital 397
 Phénobarbital 397
Phénothiazines 342
 Phenprocoumon 122
 Phénylalanine 553
 Phénylbutyrate 615
Phenylephrine 90, 585
 Phényléphrine 90, 585, 585, 596, 600
 Phénytoïne 398
Phlébotoniques (syn. phlébotropes) 93
 Pholcodine 191
Pholco-Mérérine Mono 191
Phosphate, chélateurs 611
Physiologicasol 597
 Phytomélanone 548, 553
 Pibrentasvir 478
Picolaxine 163
Picoprep 164
 Picosulfate 163, 164
Pifeltro 471
 Pilocarpine 585
Pilocarpine-Isopto 585
Pilule contraceptive 239
Pilule du lendemain 247
 Pimécrolimus 574
 Pimozide 343
 Pioglitazone 206
 Pipampéronne 343
 Pipéracilline 427
Piperacilline / Tazobactam 427
 Pipéraquline 463
Piqûre contraceptive 245
Piracetam 92
 Piracétam 92
 Pirfénidone 195
 Pirtramide 295
Piromed 309
Piroxicam 307
 Piroxicam 307, 309
 Pitolisant 370

- Pivmécillinam 446
Pixidin 601
 Plantago ovata 158, 158, 164
Plaquenil 314
Platine, dérivés 540
Plavix 116
Plegridy 526
Plendil 71
Plenvu 164
 Plérixafor 138
Pneumocoques, vaccins 502
Pneumocoques, vaccins 504
Pneumovax 504
 Poivre de cayenne (syn. Capsicum) 310
 Polidocanol 93
Poliomyélite, vaccins 484, 509-510
Poliomyélite, vaccins 485, 509-511
 Pollen, extrait allergénique 537-538
Pollival 583
Polydexa 594
Polymem Membrane 578
 Polymyxine B 559, 581, 584, 594
Polymyxines 452
 Polystyrène sulfonate 611
 Pomalidomide 540
 Ponatinib 540
Pontalsic 298
Porphyrie (Introduction) 23
 Posaconazole 457
Postinor 248
 Potassium bicarbonate 147
Potassium, chélateurs 611
 Potassium chlorure 160-161, 164, 544
 Potassium citrate 276
 Potassium gluconate 544
 Potassium hydrogénéocarbonate 147
Potassium, préparations 543
 Potassium sulfate 162
Poux, médicaments 562
 Povidone 589
 Povidone iodée 234, 234, 558, 558, 590, 590, 601
Povidone Iodine 590
Pradaxa 124
Praluent 103
Pramipexol(e) 381-382
 Pramipexole 381-382
 Pramocaine 566
 Pranoprofène 583
Pranox 583
Prareduct 98
 Prastérone 254
 Prasugrel 116
Pravafenix 105
Pravator 98
Pravastatine 98
 Pravastatine 98, 105
Praxbind 608
Praxilene 92
Prazepam 336
 Prazépan 335-336
Pred Forte 582
 Prednisolone 172, 582, 599
Pregabalin(e) 396
 Prégabaline 396
Pregnyl 258
Préparations protectrices 573
Prepidil 255
Preterax 41
Prevenar 504
Prévention cardiovasculaire, associations 109
Prevymis 478
Prezista 473
Priciasol 597
Priligy 276
 Pilocaine 604, 604, 605, 605
 Primidone 397
Primovist 606
Primperan 154
Priorix 507
Privigen 513
Probiotiques 166
Procaïne 605
 Procaïne 605
Procoralan 53
Procréation assistée, médicaments 257
 Procyclidine 384
Procybsi 616
Progebel 261
Progestatifs 216
 contraceptifs 244
 implant 245
 intramusculaire 245
 intra-utérin 247
 oral 260-261
 parentéral 262
 sous-cutané 245
 systémique 245, 260-261
 transdermique 262
 vaginal 262
 Progesterone 252, 261-262
Progestogel 262
Progor 72
Prograft 519
 Proguanil 461-462
Progynova 250
Pronhance 606
Prolia 328
Prolopa 380
 Propafénone 87
 Propanol 558
Proress 255
 Propivéline 267
Propofol 603
 Propofol 603
Propolipid 603
Propranolol 68
 Propranolol 68
Propylthiouracile 215
 Propylthiouracile 215
ProQuad 508
Proscar 271
Prostaglandines, antiagrégants 117
 canal artériel 108
 hypertension pulmonaire 106
 impuissance 275
 ocytociques 255
 troubles de l'érection 275
Prostaserene 272
Prostate, médicaments 268
Prostatex 271
Prosta Urgenin 272
Prostigmine 409
Prostin 15M 255
Prostin E2 256
Prostin VR 108
Protamine 607
 Protamine 607
 Protéase 151
 Protéine C 129, 133
 Protéine S 133
Prothiaden 359
 Prothipendyl 342
Protopic 574
Provera 261
Provigil 370
Proviron 217
 Proxymétacaine 588
Prozac 357
 Prucalopride 163
Prurit, médicaments 565
 Pseudoéphédrine 596, 596-597
Psoralènes 571
Psoriasis, médicaments 519, 570
Pulmicort 183
Pulmocap Thymus 193
Pulmolast 616
Pulmozyme 193
Puregon 258
Purgo-Pil 162
Purilon 577
Purines, analogues 540
Puri-Nethol 540
PUIVA, médicaments 571
Pyralvex 602
 Pyrazinamide 448
 Pyridostigmine 409
Pyridoxine 549
 Pyridoxine 537, 549, 552-553
 Pyriméthamine 465
Pyrimidines, analogues 540
Qarziba 540
Qlaira 243
Questran 101
Quetiapin(e) 348-349
 Quétiapine 348-349
 Quinagolide 264
Quinapril 76
 Quinapril 40, 76
Quinolones, ophthalmique 581
 otique 581
 systémique 440
Qutenza 574
Qvar 183
 Rabéprazole 145
Rabipur 491
 Racécadotril 167
Rage, vaccins 490
 Rage, vaccins 491
 Raloxifène 327
 Raltégravir 475
 Ralitrexed 540
Ramipril 77
 Ramipril 40-42, 77, 110
Ramipril / Amlodipine 42
Ramipril / HCTZ 41
 Ramucirumab 540
 Ranibizumab 591
Ranomax 270

- Rapamune** 519
Rapifen 603
Rapiscan 606
Rapydan 604
Rasagilin(e) 383
 Rasagiline 383
 Rasburicase 318
Raxone 591
R Calm 566
R Calm Dimenhydrinate 536
Réaction allergique, traitement (Introduction) 31
Reagila 346
Rebif 526
 Réboxétine 358
Recombine 132
Rectogesic 172
Redomex 359
Refacto AF 132
Refixia 133
Reflexspray 310
Refluxine Control 145
 Régadénoson 606
 Régorafénib 540
Rekovel 259
Relaxine 338
Relert 405
Relestat 583
Relistor 299
Relvar 185
Remboursement, modalités (Introduction) 11
Remergon 364
Remicade 522
 Rémyféntanil 603
Reminyl 412
Remsima 522
Renagel 612
Reneel 617
Renepho 612
Renitec 75
Rennie 147
Renvela 612
Repaglinide 206
 Répaglinide 206
Reparil 93
Reparil Gel 566
Repatha 103
Replagal 616
Replicare Ultra 577
Requip 382
Rescuvoлин 551
Résines échangeuses d'anions 100
 Reslizumab 524
Resolor 163
Restofit 147
Retacrit 137
Rétine, pathologies, médicaments 590
 Rétinol 553, 573
Retrovir 470
Revatio 107
Revaxis 510
Reverpleg 89
Revitalose C 553
Revlimid 540
Revolade 137
Reyataz 473
Rezolsta 473
 Rheum Palmatum 602
Rhinathiol Antirhinitis 596
Rhinite, médicaments 595
Rhinivex 598
Rhinofebryl 596
Rhinosinutab 596
Rhinospray Ipratropium 598
Rhinospray Tramazoline 597
 Rhodiola rosea 338
Rhogam 514
 Rhubarbe (syn. Rheum Palmatum) 602
Riamet 463
Riastap 134
 Ribavirine 478
 Ribociclib 540
 Riboflavine 552-553
 Rifabutine 452
Rifadine 448
 Rifampicine 448
 Rifamycine 452
Rifamycines 451
 Rifaximine 452
Rifocine 452
Rilatine 370
 Rilpivirine 471, 472, 475
Rilutek 414
Riluzol 414
 Riluzole 414
Ringafema 244
Rinvoq 530
 Riociguat 107
Riofan 147
 Risankizumab 524
Risedronat 326
 Risédronate 326
Risperdal 349
Risperidon(e) 349-350
 Rispéridone 349-350
 Ritonavir 474, 474
 Rituximab 540
 Rivaroxaban 125
Rivastigmin(e) 412
 Rivastigmine 412
Rivotril 334
Rixathon 540
Rixubis 133
 Rizatriptan 406
Roacutane 569
RoActemra 524
Robinul 603
Robinul-Neostigmine 603
Rocaltrol 547
Rocephine 431
Rocuronium 603
 Rocuronium 603
Rodizen 338
Rofenid 306
 Romiplostim 137
Ropiniro(e) 382
 Ropinirole 382
Ropivacaine 605
 Ropivacaïne 605
Rosaced 570
Rosacée, médicaments 569
Rosuvastatin(e) 99
 Rosuvastatine 98-99, 104-105
Rotarix 493
Rotateq 493
Rotavirus, vaccins 492
 Rotavirus, vaccins 493
 Rotigotine 382
Rougeole, vaccins 485, 506
 Rougeole, vaccins 507-508
Rovamycine 436
Roxithromycine 436
 Roxithromycine 436
Rozex 570
Rubéole, vaccins 486, 506
 Rubéole, vaccins 507-508
 Rufinamide 400
Rupatadine 536
 Rupatadine 536
Rupatal 536
 Rurioctocog 132
 Rutosides 93
 Ruxolitinib 540
Rydapt 540
Rydene 71
Rythmodan 86
Rytmonorm 87
Sabal-Homaccord 617
 Sabal (syn. Serenoa repens) 272
Sabril 400
 Saccharomyces boulardii 166
Sacchiflora 166
 Sacubitril 57
 Safinamide 383
Saflutan 587
Saizen 228
Salazopyrine 171
 Salbutamol 178, 181
 Calcitonine (syn. calcitonine de saumon) 229
 Salicylate 310, 566, 602
 Salmétérol 179, 184-186
 Salmonella typhi, vaccins 505
Salvacyl 220
Sandimmun 517
Sandoglobuline 513
Sandostatine 228
Sandoz Ca-D 323
Sandoz Calcium D3 323
Saphirena 245
 Saproptérine 615
 Saquinavir 474
 Sarilumab 524
Sartans 77
Sativex 402
Savene 540
 Saxagliptine 209, 212
Saxenda 613
Sayana 245
Scandinavie 605
Scandonest 606
Scheriproct 172
Sclérosants 93
Sclérose en plaques, médicaments 415
Sclérose latérale amyotrophique, médicaments 414
Scopolamine 603
 Scopolamine 603
Seasonique 243
Sectral 66
Sectrazide 39
 Sécukinumab 524
Sedacid 144
Sédatifs 329

- Sédatifs, anesthésie* 603
Sedergine 285
Sedistress 338
Sedistress Sleep 338
Seebri 180
Segluromet 211
Sekin 191
Selectol 67
 Sélégiline 384
 Sélénium sulfure 561
Selexid 446
 Sélexipag 107
Selincro 372
Seloken 68
Selozok 68
Selsun 561
 Sémaglutide 208
Sempreluna 253
 Séné (syn. *Cassia senna*) 162, 164
 Sennoside B 162, 164
SEP, médicaments 415
Septanest 606
Septomixine 602
Serdolect 350
Serenase 335
 Serenoa repens 272
Seretide 185
Serevent 179
Serisima Continu 242
Serlain 357
SERM 216, 326, 540
Seroquel 349
Seroxat 357
 Sertindole 350
Sertraline 358
 Sertraline 357-358
Sérum physiologique 597
 Sévélamer 612
Severtos 604
Sevikar 47
Sevikar / HCT 49
Sevrage, médicaments, alcool 371
tabac 372
Shingrix 492
Sibelium 408
Siccagent 589
SIDA, médicaments 468
Sifrol 382
Siklos 138
Sildenafil 107, 273
 Sildénafil 107, 273-274
Sildenon 273
 Silibinine 610
Silodosin 269
 Silodosine 269
Silodxy 269
 Siltuximab 524
 Silybum marianum 151
 Silymarin 151
Simalviane 148
Simbrinza 588
Simdax 57
 Siméticone 147-148, 149, 167
 Simoctocog 132
Simponi 522
Simulect 517
Simvastatin(e) 99
 Simvastatine 99, 104-105
Simvazet 105
Singulair 187-188
Sintrom 122
Sinuphene 597
Sinusite, médicaments 595
Sinutab 597
Sipralexa 356
Sirdalud 403
Siroctid 228
 Sirolimus 519
Siroxyl 193
Sirturo 449
 Sisymbrium officinale 191
 Sitagliptine 209, 211-212
Skilarence 527
Skinoren 567
Skudexa 298
Skyrizi 524
SLA, médicaments 414
Slinda 245
 Sodium bicarbonate 147, 160-161
 Sodium chlorure 160-161, 164, 597
 Sodium citrate 164, 276
 Sodium fluorure 543, 543
 Sodium hydrogénéocarbonate 147, 160-161
 Sodium phosphate 162, 164
 Sodium sulfate 160, 162, 164
 Sofosbuvir 478, 478
Soframycine 599
Sofrasolone 599
Softacor 582
Softa-Man 558
Solian 344
Solifenacin(e) 267
 Solifénacine 267, 272
Soliris 531
Solu-Cortef 224
Solu-Medrol 224
Soluprick 538
Solutions salines 597
Solvit Novum 553
 Somatoréline 228
Somatostatine 228
 Somatostatine 228
Somatropine 227
 Somatropine 227-228
Somatuline 228
Somavert 230
Somnifères 329
phytothérapie 338
Sonovue 606
Soolantra 570
 Sorafénib 540
Sorbalgon 576
Sorbisterit 611
Sorbitol 159
 Sorbitol 159, 164
Sostilar 263
Sotalex 87
Sotalol 87
 Sotalol 87
 Soufre hexafluorure 606
Sovaldi 478
Spagulax 158
Spagulax M 158
Spascupreel 617
Spasmine 148
Spasmolytiques 148
Spasmomen 149
Spasticité, médicaments 401
Spedra 273
Spidifen 306
Spinraza 616
Spiolto 181
 Spiramycine 436
Spiriva 181
Spirolactone 62
 Spirolactone 62
Sporanox 457
Sportenine 617
Sportflex 309
Sprycel 540
Spycra Contact 578
Spycra Protect 578
Srivasso 181
Stalevo 385
Stamaril 496
Statines 95
Staurodrom 334
Stediril 240
Steglatro 210
Steglujan 211
Stelara 525
Stevit 324
 Sterculia urens 158
Stérilets 245
au cuivre 246
lévonorgestrel 247
Sterillium 558
Stilaze 335
Stilnoct 337
 Stripentol 400
Stivarga 540
Stocrin 471
Strattera 370
Strepfen 601-602
Strepsils 601
Strepsils + Lidocaine 601-602
Stribild 475
Striverdi 179
Strumazon 215
Stugeron 91
Suboxone 377
Substitution hormonale 249
Subutex 376
Sufenta 603
Sufentanil 603
 Sufentanil 603
 Sugammadex 603
 Sulconazole 561
 Sulfadiazine 560, 560
 Sulfaméthoxazole 444
Sulfamidés antibactériens, dermatologique 560
systémique 443
Sulfamidés hypoglycémifiants 204
Sulfarlem 602
 Sulfasalazine 171
Sulfasil 560
Suliqua 212
Sulpiride 344
 Sulpiride 344
Sumatriptan 406
 Sumatriptan 406
 Sunitinib 540

- Suppositoires à la Glycerine** 164
Suppression lactation, médicaments 263
- Suprasorb A** 576
- Suprasorb A+AG** 576
- Suprasorb Liquacel** 577
- Suprasorb P** 578
- Surbronc** 193
- Surfactant 195
- Surfactants* 195
- Susococog 132
- Sustanon** 218
- Sutent** 540
- Suvezen** 105
- Suxaméthonium 603
- Sycrest** 346
- Sylvant** 524
- Symbicort** 186
- Sympathicomimétiques, inhalés* 177, 181, 184, 186
- ophtalmique* 586
- systémique* 256
- Symphytum officinale 310
- Symptômes extrapyramidaux (Introduction)* 23
- Symtuza** 476
- Synacthen** 226
- Synagis** 468
- Syndrome malin des antipsychotiques (Introduction)* 21
- Syndrome sérotoninergique (Introduction)* 21
- Synflorix** 504
- Syngel** 147
- Synjardy** 211
- Syntocinon** 256
- Systen** 251
- Tabagisme, médicaments* 372
- Tacalcitol 570
- Tachipiri** 605
- Tachosil** 135
- Tacrolimus 519, 574
- Tadalafil** 274
- Tadalafil 107, 274
- Tafamidis 616
- Tafinlar** 540
- Tafuprost 587
- Tagrisso** 540
- Takrozem** 574
- Talazoparib 540
- Taloxa** 400
- Taltz** 524
- Talzenna** 540
- Tambocor** 86
- Tamiflu** 468
- Tamoplex** 540
- Tamoxifen** 540
- Tamoxifène 540
- Tamsulosine** 270
- Tamsulosine 270, 271-272
- Tanakan** 413
- Tapentadol 296
- Taradyl** 305
- Tarceva** 540
- Tardyferon** 542
- Targaxan** 452
- Targinact** 298
- Targocid** 450
- Targretin** 540
- Tarivid** 443
- Tartephedreel** 617
- Tasigna** 540
- Tasonermin 540
- Tavanic** 442
- Tavoforce** 413
- Tavonin** 413
- Taxanes* 540
- Taxotere** 540
- Tazko** 42
- Tazobactam 427
- TDAA, médicaments* 368
- Tears Naturelle** 589
- Tebrazid** 448
- Tecentriq** 540
- Tecfidera** 527
- Teejel** 602
- Tegaderm Alginate** 576
- Tegaderm Foam** 578
- Tegaderm Hydrocolloïd** 577
- Tegaderm Hydrogel** 577
- Tégatur 540
- Teglutik** 414
- Tegretol** 394
- Teicoplanine 450
- Telebrix** 606
- Telfast** 536
- Telmisartan** 80
- Telmisartan 44-45, 47, 80
- Telmisartan / HCT(Z)** 45
- Télotristat 168
- Telzir** 474
- Temesta** 335
- Temgesic** 293
- Témocilline 427
- Temodal** 540
- Temozolomide** 540
- Temozolomide 540
- Tempocol** 149
- Temsirolimus 540
- Ténectéplase 130
- Ténofovir 471-472, 475-476, 477
- Tenofovir Disoproxil** 477
- Tenoretic** 39
- Tenormin** 66
- Ténoxicam 307
- TensocMylan** 588
- Tepadina** 540
- Terazosab** 270
- Terazosine** 270
- Térazosine 270
- Terbinafin(e)** 458, 561
- Terbinafine 458, 561
- Térébenthine 310, 566, 600
- Térfilunomide 529
- Tériparatide 327
- Terlipressine 227
- Terra-Cortril** 565
- Terra-Cortril + Polymyxine B** 584
- Terramycine + Polymyxine B** 559, 581
- Testarzon** 218
- Testostérone 217-218, 218
- Tétanos, vaccins* 497, 508-510
- Tétanos, vaccins 509-511
- Tetrabenzazine** 413
- Tétrabénazine 413
- Tetracaine** 589
- Tétracaïne 589, 604
- Tétracosactide 226
- Tétracycline 147, 438
- Tétracyclines, ophtalmique* 581
- systémique* 436
- Tetralysal** 438
- Tetravac** 510
- Tétryzoline 584
- Tevagragistm** 138
- Teveten** 79
- Teveten Plus** 45
- Teysuno** 540
- Thalidomide** 540
- Thalidomide 540
- Theophylline 188
- Therafix-CapitaNasal** 597
- Therafix-Tusso** 191
- Thermo Cream** 310
- Thé vert (syn. *Camellia sinensis*) 574
- Thiamazol 215
- Thiamine* 548
- Thiamine 549, 552-553
- Thiamphénicol 451, 599
- Thiazides* 59
- Thiazolidinediones* 206
- Thiénopyridines* 114
- Thilo-Tears** 589
- Thiosulfate** 610
- Thiosulfate 610
- Thiotépa 540
- Thioxanthènes* 342
- Thrombine 135
- Thrombolytiques* 130
- Thrombopénie, médicaments* 137
- Thuja occidentalis 572
- Thymi herba 193, 194
- Thymoglobuline** 516
- Thymol 600
- Thymoseptine** 193
- Thym (syn. *Thymus vulgaris*) 193, 193
- Thymus vulgaris* 193, 193
- Thyréostatiques* 214
- Thyrogen** 214
- Thyroïde, médicaments* 213
- Thyrotropine 214
- Tiagabine 399
- Tiapridal** 344
- Tiapride 344
- Tiberal** 464
- Tibolinia** 253
- Tibolone 253
- Ticagrélor 117
- Ticlid** 116
- Ticlopidine** 116
- Ticlopidine 116
- Tigécycline 439
- Tilcotil** 307
- Tildiem** 72
- Tildrakizumab 524
- Tilidine 298
- Timabak** 586
- Timo-COMOD** 586
- Timolatears** 588
- Timolol** 586
- Timolol 586, 588
- Timoptolgel** 586

- Tinidazole 464
 Tinzaparine 128
 Tioguanine 540
Tiofix 167
 Tiotropium 181, 181-182
 Tipiracil 540
 Tipranavir 474
 Tirofiban 118
 Tisagenlecleucel 540
Tisseel S/D 135
 Titane oxyde 573
Tivicay 475
 Tizanidine 403
TNF, inhibiteurs de(s) 520
Tobi 450
Tobradex 584
 Tobramycine 450, 581, 583-584
Tobrex 581
 Tocilizumab 524
Tocolytiques 256
 Tocophérol 548, 553
 Tofacitinib 529
Tofranil 359
Tolterodin(e) 267
 Toltérodine 267
 Tolvaptan 276
Tomudex 540
Toniques 553
Topamax 392
Topiramate 392
 Topiramate 392
Topotecan 540
 Topotécan 540
Torasemide 61
 Torasémide 61
Torental 92
Torisel 540
Torrem 61
Torsades de pointes (Introduction) 19
 Tosylchloramide 558
Totalip 98
Toujeo 202
Toularynx Bromhexine 193
Toularynx Codeine 190
Toularynx Dextromethorphan 190
Toularynx Guaifenesine 193
Toularynx Thym 193
Toux, médicaments 189
Tovedeso 266
Toviaz 266
 Toxine botulique 402-403
 Trabectédine 540
Tracleer 107
Tracrium 603
Traction vitréo-maculaire, médicaments 591
Tractocile 256
Tradonal 296
Trafloxal 581
Trajenta 209
Tramadol 296
 Tramadol 296-297, 298
Tramadol / Paracetamol 298
 Tramazoline 597, 599
 Tramétinib 540
Tramium 297
Trandate 67
Transisoft 160
Transyl 167
Transtec 293
Tranxene 334
 Trastuzumab 540
 Trastuzumab emtansine 540
Trasylol 134
Traumeel 617
Travatan 587
Travocort 565
Travogen 561
Travoprost 587
 Travoprost 587, 588
Travoprost / Timolol 588
Trazimera 540
Trazodon(e) 364
 Trazodone 364
Treclinax 569
Trelegy 186
Tremfya 524
Tresiba 202
 Tréinoïne 540, 569
Trevicta 348
 Triamcinolone 172, 225, 564, 590, 599
TriAnal 172
TriAnal vitis 93
Triaxis 509
Triaxis Polio 510
 Triazolam 336
Tribvit 552
Tricycliques et antidépresseurs apparentés 358
 Trientine 615
Triesence 590
 Trifarotène 568
 Trifluridine 540
Trigynon 243
 Trihexyphénidyle 384
Trileptal 394
Trimbow 186
 Triméthoprime 444
Tri-Minulet 243
Trinipatch 52
 Trinitrine (syn. nitroglycérine) 52, 172
Trinomia 110
Trinordiol 243
Triodene 243
Triplixam 47
Triptans 404
 Triptoréline 220
Trisenox 540
Trisequens 252
 Trisilicate 147
Tritace 77
Tritazide 41
Triumeq 476
Trizivir 470
Troc 287
 Tropicamide 585, 585
Tropical 585
 Tropisétroton 155
Troubles bipolaires, médicaments 365
Troubles de l'érection, médicaments 272
Troubles vasculaires, médicaments 91
Trousse d'urgence (Introduction) 30
Trulicity 207
Trumenba 502
Trusopt 587
Truvada 472
Truxima 540
Trylera 147
 TSH 214
 Tuberculine 606
Tuberculin PPD RT23 606
Tuberculose, médicaments 447
Tuberculose, vaccins 504
Tuberculostatiques 447
 Turoctocog 132
Tussethyl 191
Tussimono 191
Tusso Rhinathiol 191
Twinrix 508
Twynsta 47
Tygacil 439
Tymaki 193
Typhim Vi 505
Typhoïde, vaccins 505
 Tyrothricine 601
Tyrosine-Lidocaine 601
Tysabri 528
Tyverb 540
Ubistesin Adrenaline 606
 Ulipristal 248
Ultibro 181
Ultiva 603
Ultra-K 544
Ultra-Mg 543
Ultravist 606
 Uméclidinium 181, 181, 186
Unicaïne 589
Uni Diamicon 205
Uni Gliclazide 205
Uni-Tranxene 334
 Upadacitinib 530
Upsa-C 552
Uptravi 107
Uraly U 276
 Urapidil 38
Urfamycine 451
Urgence, médicaments (Introduction) 30
Urgotul 578
Urgotul AG 578
Uricosuriques 317
Urocystil 276
 Urofollitropine 259
 Urokinase 130
Urolina 267
Uromitexan 540
Uropyrine 276
Uro-Vaxom 511
Ursochol 150
Ursodeoxycholic Acid 150
Ursolfalk 150
 Ustékinumab 525
Utrogestan 261-262
 Vaccins 479
 calendrier vaccinal 482
 choléra 505
 coqueluche 498, 508-510
 COVID-19 497
 diphthérie 498, 508-510
 encéphalite à tiques 496
 encéphalite japonaise 496

- fièvre jaune* 495
fièvre typhoïde 505
grippe 486
hépatite A 488, 508
hépatite B 489, 508, 510
Hib 499, 510
HPV 493
influenza 486
méningocoques 500
méningo-encéphalite à tiques 496
oreillons 485, 506
papillomavirus humain 493
pneumocoques 502
poliomyélite 484, 509-510
rage 490
rotavirus 492
rougeole 485, 506
rubéole 486, 506
tétanos 497, 508-510
tuberculose 504
varicelle 492
zona 492
 Vaccins contre la fièvre typhoïde 505
 Vaccins contre Hib 510, 511
 Vaccins contre la coqueluche 509-511
 Vaccins contre la diphtérie 509-511
 Vaccins contre la fièvre jaune 496
 Vaccins contre la fièvre typhoïde 505
 Vaccins contre la grippe 488
 Vaccins contre la poliomyélite 485, 509-511
 Vaccins contre la rage 491
 Vaccins contre la rougeole 507-508
 Vaccins contre la rubéole 507-508
 Vaccins contre la varicelle 492, 508
 Vaccins contre le choléra 506
 Vaccins contre l'encéphalite à tiques 496
 Vaccins contre l'encéphalite japonaise 497
 Vaccins contre le papillomavirus 495
 Vaccins contre le rotavirus 493
 Vaccins contre les infections à méningocoques 502
 Vaccins contre les infections à pneumocoques 504
 Vaccins contre les oreillons 507-508
 Vaccins contre le tétanos 509-511
 Vaccins contre le zona 492
 Vaccins contre l'hépatite A 489, 508
 Vaccins contre l'hépatite B 490, 508, 510-511
 Vaccins contre l'influenza 488
Vagifem 251
Vaginose bactérienne, médicaments 232
Valaciclovir 467
 Valaciclovir 467
Valcyte 468
Valdispert 338
Valdispert Sleep 338
Valdoxan 363
 Valeriana officinalis 338, 338
Valganciclovir 468
 Valganciclovir 468
 Valine 553
Valium 334
Valproate 389
 Valproate 389, 389
Valsartan 81
 Valsartan 43-48, 57, 81
Valsartan / Hydrochlorothiazide 45
Valtran 298
Vancomycine 450
 Vancomycine 450
 Vandétanib 540
Vaniqa 575
Vaqa 489
Vardenafil 274-275
 Vardénafil 274-275
 Varénicline 375
Vargatef 540
Varicelle, vaccins 492
 Varicelle, vaccins 492, 508
Varilrix 492
Varivax 492
 Vaseline 589
Vaseline Boriquée 573
Vaseline Camphrée 566
Vasocedine Naphazoline 597
Vasocedine Pseudoephedrine 596
Vasokonstricteurs, nasal 597
ophtalmique 584
systémique 596
Vasodilatateurs 38
Vaxigrip Tetra 488
Vectavir 562
Vectibix 540
 Védolizumab 532
Veinofyol 93
Veinotropes 93
 Vélaglucérase 616
Velbiene 252
Velcade 540
Veletri 118
 Velpatasvir 478
Velphoro 612
Veltassa 611
Vemlidy 477
 Vémurafénib 540
Venclyxto 540
 Vénétoclax 540
 Venin d'abeille 538
 Venin d'abeille, allergène 538
 Venin de guêpe 538
 Venin de guêpe, allergène 538
Venlafaxin(e) 361
 Venlafaxine 361
Venofer 542
Venoruton 93
Ventolin 178
Vepesid 540
 Vérapamil 72
Verdye 606
Veregen 574
Vermox 459
 Vernakalant 84
Versatis 604
 Vert d'indocyanine 606
 Vertéporfine 591
Vertiges rotatoires, médicaments 594
Vertigoheel 617
Verviti 273
Verzenios 540
Vesanoïd 540
Vesicare 267
Vesivera 603
Vesomni 272
Vessie, médicaments 265
Vfend 457
Viagra 273
Vibratab 438
Vibrio cholerae, vaccins 505
Vibrio cholerae, vaccins 506
Vibrocol 600
Viburcol 617
Vicks Expectorant 193
Vicks Sinex 597
Vicks Toux Sèche 191
Vicks Vaporub 600
Victan 334
Victoza 208
Vidaza 540
Vidisc 589
 Vigabatrine 400
 Vigne rouge (syn. Vitis vinifera) 93
Vilantérol 181, 185-186
Vildagliptine 209, 212
Vimzim 616
Vimovo 308
Vimpat 399
Vinblastine 540
 Vinblastine 540
Vincrisin 540
 Vincristine 540
 Vindésine 540
Vinorelbine 540
 Vinorelbine 540
Vipdomet 212
Vipidia 209
Viramune 471
Viratop 562
Viread 477
Virgan 581
Visannette 262
Visine 584
Visipaque 606
 Vismodégib 540
Vistabel 403
Visudyne 591
Vitalipid Novum 553
Vitamines 541, 545
associations 552
 Vitamine A 553, 573
Vitamine A, dérivés, dermatologique 568
systémique 568
Vitamine B1 549
 Vitamine B1 549, 552-553
 Vitamine B2 552-553
 Vitamine B3 553
 Vitamine B5 553
Vitamine B6 549
 Vitamine B6 537, 549, 552-553
 Vitamine B8 (syn. biotine) 553

- Vitamine B12** 550
 Vitamine B12 550, 552-553, 610
 Vitamine C (syn. acide ascorbique) 160, 164, 287, 542, 552-553, 553, 601
 Vitamine D et dérivés 323-324, 326, 547, 553, 571
 Vitamine E 548, 553
 Vitamine H (syn. biotine) 553
 Vitamine K 548, 553
Vitamines,
 A 546
 B₁ 548
 B₁₂ 550
 B₂ 549
 B₃ 549
 B₆ 549
 C 552
 D 323
 D₃ 547
 D et dérivés 546
 E 547
 H (syn. Biotine) 552
 K 548
Vitamines D, analogues 570
Vitamine K-antagonistes 119
interactions, tableau 121
Vitamin K 548
 Vitex agnus-castus 264
 Vitis vinifera 93
Vivotif 505
Vizarsin 274
Vizitrav 587
Vliwaktiv 578
Vliwaktiv AG 578
Vokanamet 211
Volibris 107
Voltaren 305
Voltaren Emulgel 309
Voltaren Patch 309
Vomissements, médicaments 152
Voriconazol(e) 457-458
 Voriconazole 457-458
VoriNa 551
 Vortioxétine 365
Vosevi 478
Votrient 540
Votubia 540
 Voxilaprévir 478
Vpriv 616
VRS, médicaments 468
Vyndaqel 616
Vytaros 275
Wakix 370
 Warfarine 122
Wellbutrin 362
Wellvone 465
Wilate 133
Wilfactin 132
Wilzin 616
Xadago 383
Xagrid 540
Xalacom 588
Xalatan 587
Xalkori 540
Xalof 587
Xamiol 571
Xanax 333
Xanthium 188
Xarelto 125
Xatral 269
Xeljanz 529
Xeloda 540
Xenetix 606
Xenical 613
Xeomeen 403
Xeplion 348
Xermelo 168
Xérostomie, médicaments 602
Xgeva 328
Xigduo 211
Ximaract 590
Xogel 606
Xolair 538
Xtandi 540
Xultophy 212
Xylocaine 604-605
Xylocaine avec Adrenaline 605
Xylocard 84
 Xylol 594
Xylomaris 598
 Xylométazoline 598, 599
Xylonor 606
Xyrem 370
Xyzall 536
Yadere 242
Yanimo 182
Yasmin 242
Yasminelle 242
Yaz 242
Yentreve 268
Yervoy 540
Yocoral 275
 Yohimbine 275
Yomesan 459
Yondelis 540
Zaditen 537
Zalasta 347
Zaldiar 298
Zaltrap 540
Zalviso 603
Zalvor 563
Zanicombo 42
Zanidip 71
Zarontin 399
Zavedos 540
Zavesca 616
Zavicefta 431
Z-drugs 336
Zeffix 477
Zelboraf 540
Zelitrex 467
Zepatier 478
Zephirus 186
Zerpex 467
Zessly 522
Zestoretic 41
Zestril 75
Z-Fluor 543
Ziagen 470
 Zidovudine 470, 470
Ziextenzo 138
Zilium 154
Zinacef 430
 Zinc 553, 561-562, 566-567, 573, 573, 616
 Zinc acétate 567, 616
 Zinc citrate 553
 Zinc oxyde 561, 566, 573, 573
 Zinc sulfate 562
Zindaclin 567
Zineryt 567
Zinforo 432
Zinnat 430
ZINXYDerm 573
Zirabev 540
 Zirconium, cyclosilicaat 611
Zirorphan 191
Zitromax 435
Zocor 99
Zoely 242
 Zofénopril 41, 77
Zofran 155
Zofsetron 155
Zoladex 219
 Zolédronate 326
Zoledronic Acid 326
Zolmitriptan 406
 Zolmitriptan 406
Zolpeduar 337
Zolpidem 337
 Zolpidem 337
Zolpitol 337
Zomacton 228
Zometa 326
Zomig 406
 Zona, vaccins 492
 Zona, vaccins 492
Zonavir 467
Zonegran 393
 Zonisamide 393
Zopiclone 337
 Zopiclone 337
Zopranol 77
Zopranol Plus 41
Zostavax 492
Zovirax 467, 562
 Zuclopenthixol 342
Zumenon 251
Zurampic 318
Zutectra 513
Zyban 374
Zydelig 540
Zykadia 540
Zyloric 317
Zypadhera 347
Zyprexa 347
Zyrtec 535
Zytiga 540
Zyvoxid 451

Symboles

Prescription (voir aussi *Intro.3.*)

R/ soumis à prescription médicale

(R/) soumis à prescription médicale ou “sur demande écrite du patient”

Remboursement (voir aussi *Intro.4.2.*)

a, b, c, cs, cx : pour plus d’explications sur ces catégories de remboursement, voir *Intro.4.2.*

¶ Remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. dans la plupart des cas uniquement après autorisation du médecin-conseil de l’organisme assureur (contrôle a priori)

¶ Remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil de l’organisme assureur, mais avec un contrôle a posteriori

J Intervention spéciale de l’INAMI pour les contraceptifs pour les femmes de moins de 21 ans

h Remboursement uniquement en milieu hospitalier

Chr Intervention spéciale de l’INAMI chez certains patients atteints de douleurs chroniques persistantes

⊖ Médicament “bon marché” (voir *Intro.4.2.* pour plus d’explications)

○ Médicament n’appartenant pas à la catégorie des médicaments “bon marché” (voir *Intro.4.2.* pour plus d’explications)

Pharmacovigilance (voir aussi *Intro.6.2.1.*)

▼ Médicament pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables

▽ Médicament pour lequel des « activités de minimisation des risques » supplémentaires sont exigées (triangle orange sur le site web)

Dopage (voir aussi *Intro.3.*)

Ⓧ Produit repris dans la liste WADA des substances interdites dans le sport

Ⓧ Produit qui n’est pas interdit mais pouvant donner un contrôle anti-dopage positif

Insuffisance rénale (voir aussi *Intro.6.1.2.*)

Ⓧ réduction de la dose ou contre-indication en cas d’insuffisance rénale sévère

Ⓧ réduction de la dose ou contre-indication déjà en cas d’insuffisance rénale modérée

Introduction

1. Système cardio-vasculaire
2. Sang et coagulation
3. Système gastro-intestinal
4. Système respiratoire
5. Système hormonal
6. Gynéco-obstétrique
7. Système urogénital
8. Douleur et fièvre
9. Pathologies ostéo-articulaires
10. Système nerveux
11. Infections
12. Immunité
13. Médicaments antitumoraux
14. Minéraux, vitamines et toniques
15. Dermatologie
16. Ophtalmologie
17. Oto-Rhino-Laryngologie
18. Anesthésie
19. Agents de diagnostic
20. Médicaments divers

Index

