

Folia

Pharmacotherapeutica

ARTICLE

Interactions entre les médicaments et l'alcool

Cet article discute des interactions entre les médicaments et l'alcool pouvant avoir des conséquences graves. Certaines interactions peuvent avoir un impact lors de toute prise d'alcool (p.ex. par interférence avec les effets centraux), d'autres ont surtout une importance en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool (p.ex. en raison de l'hépatotoxicité).

Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2017

Liste des médicaments temporairement indisponibles à consulter en ligne sur le site de l'AFMPS

INFORMATIONS RECENTES: février 2017



Nouvelles spécialités:

- tramétinib



Suppressions:

- cimétidine
- chloramphénicol

PHARMACOVIGILANCE

Antiviraux à action directe contre l'hépatite C: avis de l'EMA concernant des signaux récents d'effets indésirables

Ce mois-ci dans les Folia

Lors d'un traitement médicamenteux, les interactions interviennent pour une part importante dans le poids de la maladie. Ce problème reste difficile à résoudre. D'une part, les informations disponibles sur les interactions potentielles sont souvent difficiles à interpréter dans une situation clinique concrète: même si un lien causal a été clairement démontré pour une interaction, qu'est-ce que cela signifie pour mon patient (dose, comorbidité, variabilité interindividuelle)? D'autre part, on ignore souvent ce que le patient consomme (médicaments, compléments alimentaires, aliments, alcool, tabagisme...). Cette remarque est d'autant plus importante lorsqu'il s'agit d'interactions entre un médicament et l'alcool. C'est pourquoi, ce numéro des Folia discute d'un certain nombre de données pouvant aider à évaluer une éventuelle influence de l'alcool sur les médicaments dans un contexte clinique.

Ce mois-ci, la mise à jour annuelle approfondie du Répertoire Commenté des Médicaments sera disponible sur le site Web www.cbip.be; la version imprimée sera distribuée à partir du mois de mai. Grâce à cette révision annuelle, basée sur la collaboration de nombreux experts, ce Répertoire reste un guide fiable pour tous les professionnels impliqués dans la pharmacothérapie. Ce numéro des Folia mentionne quelles adaptations ont retenu spécialement notre attention cette année.

Interactions entre les médicaments et l'alcool

- Les **interactions** entre les médicaments et l'alcool **dont les conséquences peuvent être sévères** font l'objet de cet article. Il importe de mettre en garde le patient contre de telles interactions.

- Les **interactions** potentiellement graves **lors de chaque prise d'alcool** (occasionnelle ou chronique) sont entre autres: une interférence avec les **effets centraux** (entre autres renforcement de la sédation en cas de prise de médicaments à effet sédatif), un « **effet disulfirame** », et un risque accru d'**hypotension** (entre autres avec les dérivés nitrés et les antihypertenseurs) et d'**hypoglycémie** (avec les antidiabétiques).

- Les **interactions** qui sont particulièrement importantes **en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool** sont entre autres un risque accru de **toxicité hépatique** (e.a. avec le méthotrexate et le paracétamol) et d'**hémorragies gastro-intestinales** (avec l'acide acétylsalicylique et les AINS). Une **induction enzymatique** a été décrite suite à la consommation chronique d'alcool (avec comme conséquence une diminution de la concentration plasmatique de la phénytoïne entre autres) mais lors de la survenue d'une atteinte hépatique, le **métabolisme** des médicaments peut être plus ou moins ralenti.

- Il existe des **valeurs limites qui définissent la consommation d'alcool « inoffensive »**, mais celles-ci donnent une **fausse impression de sécurité en cas de prise de médicaments à effet sédatif**. Le risque de traumatisme grave dû à un accident de la route augmente ainsi de manière disproportionnée lorsque le conducteur roule sous l'influence d'une combinaison d'alcool et d'un médicament à effet dépresseur central.

Des études épidémiologiques révèlent que la consommation d'alcool lors d'un traitement avec un médicament susceptible d'interagir avec l'alcool est fréquente, et qu'il est donc probable que des interactions ayant un impact clinique important se manifestent régulièrement.

Voir Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2015;39:371-9 (doi:[10.1111/acer.12633](https://doi.org/10.1111/acer.12633))

Le présent article passe en revue les principales interactions alcool/médicaments, sans pour autant être exhaustif; les interactions avec les drogues récréatives ne sont pas abordées.

1. Interactions potentiellement importantes lors de chaque prise d'alcool (occasionnelle ou chronique)

1.1. Interférence avec les effets centraux

- Plusieurs médicaments peuvent davantage diminuer le

fonctionnement psychomoteur en cas de consommation d'alcool (voir Tableau 1), généralement en raison d'un effet sédatif supplémentaire. Ceci peut avoir des conséquences importantes en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines dangereuses. Il existe des valeurs limites de concentrations plasmatiques d'alcool légalement autorisées en cas de conduite d'un véhicule, ainsi que des valeurs limites d'une consommation d'alcool considérée comme étant « inoffensive » ou « à risque ».

- Le taux légal maximal d'alcool autorisé dans le sang lors d'un test d'alcool au volant est en Belgique actuellement de 0,5 g/l (= 0,5 pro mille) pour les conducteurs non professionnels, et de 0,2 g/l (= 0,2 pro mille) pour les chauffeurs professionnels (situation au 01/06/16).

- Pour le nombre d'unités d'alcool par jour qui est utilisé pour évaluer les risques à long terme de la consommation d'alcool (p.ex. abus et dépendance, troubles de la fonction hépatique), nous renvoyons à un article dans le N Engl J Med [2005;352:597-607].

Il convient toutefois de souligner que ces valeurs limites donnent une fausse impression de sécurité en cas de prise simultanée de médicaments à effet sédatif. Le risque de traumatisme grave dû à un accident de la route est d'autant plus élevé lorsque plus de 0,1 g/l d'alcool est présent dans le sang, et ce risque augmente de manière disproportionnée lorsque le conducteur roule sous l'influence d'une combinaison d'alcool et d'un médicament à effet dépresseur central.

Il ressort d'une étude européenne que la combinaison d'alcool + un médicament à effet dépresseur central augmente très fortement le risque d'un grave accident de la route (c.-à-d. avec des blessures graves ou à issue fatale), même lorsque la quantité d'alcool consommée n'est pas très prononcée: risque relatif de 20 à 200 par rapport à une conduite sobre. Ceci est comparable avec le risque observé en cas d'alcoolémie $\geq 1,2$ g/l (c.-à-d. $\geq 1,2$ pro mille) sans prise de médicaments à effet dépresseur central. A titre de comparaison: le risque relatif d'un grave accident de la route en cas de consommation d'alcool sans médicament à effet dépresseur central, par rapport à la conduite sobre, est de 1 à 3 pour une alcoolémie entre 0,1 et 0,5 g/l (c.-à-d. entre 0,1 et 0,5 pro mille); de 2 à 10 pour une alcoolémie entre 0,5 et 0,8 g/l (c.-à-d. entre 0,5 et 0,8 pro mille), et de 5 à 30 pour une alcoolémie entre 0,8 et 1,2 g/l (c.-à-d. entre 0,8 et 1,2 pro mille). [Source: Druid, final report, 2012; sur www.druid-project.eu/Druid/EN/Dissemination/downloads_and_links/Final_Report.pdf]

- Le méthylphénidate peut donner la fausse impression de ne pas être sous l'influence de l'alcool mais ne diminue pas les effets toxiques de l'alcool.

Tableau 1. Médicaments pouvant aggraver davantage le fonctionnement psychomoteur lors de la prise d'alcool

- Médicaments à effet anticholinergique (voir [Intro.6.2.3. dans le Répertoire](#))
- Système cardio-vasculaire
 - Antihypertenseurs centraux: clonidine, méthylidopa, moxonidine
 - Piracétam
- Système gastro-intestinal
 - Gastroprocinétiques: alizapride, métoclopramide
- Douleur et fièvre
 - Analgésiques morphiniques
- Système nerveux
 - Hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques: benzodiazépines, Z-drugs
 - Antipsychotiques
 - Antidépresseurs à effet sédatif (en particulier l'amitriptyline, la doxépine, l'imipramine, la maprotiline, la miansérine, la mirtazapine, la trazodone)
 - Stimulants centraux: entre autres l'oxybate
 - Guanfacine
 - Bupropione, varénicline
 - Lévodopa et agonistes dopaminergiques
 - Antiépileptiques
 - Myorelaxants: baclofène, dantrolène, tizanidine, cannabis
 - Antimigraineux: flunarizine, méthysergide
- Immunité
 - Antihistaminiques-H₁ (en particulier les antihistaminiques sédatifs; les effets négatifs de l'alcool sur l'aptitude à conduire semblent peu influencés par les antihistaminiques peu sédatifs)
- Divers: dapoxétine, isoniazide, thalidomide

1.2. Effet disulfram

- En cas de consommation d'alcool, le disulfram induit, en raison d'une interférence avec le métabolisme de l'alcool, un certain nombre de réactions désagréables: entre autres flush facial, céphalées pulsatiles, palpitations, nausées et vomissements. En cas de grandes quantités d'alcool, un collapsus cardio-vasculaire potentiellement fatal peut survenir. Ces réactions liées à l'alcool peuvent même survenir jusqu'à 2 semaines après la dernière prise de disulfram.

- Des réactions de type disulfram ont également été décrites pour un certain nombre d'autres médicaments: voir Tableau 2. L'incidence de telles réactions est faible et les réactions ne sont généralement pas sévères.

Tableau 2. Médicaments associés à un « effet disulfram »

- Disulfram
- Dérivés du nitro-imidazole: métronidazole (risque moins élevé mais à ne pas exclure en cas d'usage intravaginal), ornidazole, tinidazole.
- Tacrolimus par voie locale (rarement avec le pimécrolimus par voie locale): en cas d'application au niveau du visage: risque accru de flush et d'érythème faciaux.

1.3. Augmentation du risque d'hypotension orthostatique

Certains médicaments augmentent le risque d'hypotension orthostatique en cas de consommation d'alcool: voir Tableau 3.

Tableau 3 . Médicaments augmentant le risque d'hypotension orthostatique lors de la prise d'alcool

- Antihypertenseurs
- Lévodopa et agonistes dopaminergiques
- Dapoxétine
- Inhibiteurs de la phosphodiesterase (avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil)
- Phénelzine
- Dérivés nitrés
- Olanzapine

1.4. Augmentation du risque d'hypoglycémie

L'alcool est susceptible d'aggraver l'hypoglycémie provoquée par des antidiabétiques et masque par ailleurs les symptômes d'une hypoglycémie. Les patients diabétiques ne doivent pas nécessairement se priver complètement d'alcool, mais on recommande au moins une consommation modérée. La consommation d'alcool à jeun est déconseillée chez les patients diabétiques.

1.5. Augmentation du risque de convulsions (voir aussi 2.3.)

Même si les patients épileptiques ne doivent pas nécessairement se priver complètement d'alcool, il convient de signaler que s'ils boivent 3 à 4 unités d'alcool ou plus, le risque de convulsions peut être accru, surtout 7 à 48 heures après le dernier verre.

1.6. Interactions diverses

- Acitrétine: la métabolisation de l'acitrétine en étrétinate est plus importante en cas de prise d'alcool; l'étrétinate est encore plus tératogène que l'acitrétine, et a par ailleurs une plus longue demi-vie. Afin d'empêcher une transformation supplémentaire en étrétinate, les femmes en âge de procréer doivent éviter la prise d'alcool pendant un traitement par l'acitrétine ainsi que pendant les deux mois qui suivent l'arrêt du traitement. De toute manière, la grossesse doit être évitée pendant le traitement par l'acitrétine et jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement.
- Niclosamide: l'alcool augmente sa résorption, avec risque accru d'effets indésirables (réactions gastro-intestinales surtout).
- Vérapamil: lors de la prise d'alcool, l'alcoolémie peut être plus élevée que prévu et rester élevée plus longtemps.
- Comme c'est le cas pour certains fromages, certaines bières et certains vins contiennent suffisamment de tyramine pour provoquer de graves crises hypertensives en cas de prise de phénelzine, un inhibiteur non sélectif des MAO. Il est cependant difficile de donner un avis univoque, entre autres en raison des quantités variables de tyramine dans une même sorte de bière ou de vin. Avec la moclobémide, un inhibiteur réversible des MAO, le risque d'interaction avec la tyramine est beaucoup moins élevé qu'avec la phénelzine, et une interaction avec des boissons alcoolisées riches en tyramine est improbable. La rasagiline, la safinamide et la sélégiline, des inhibiteurs de la MAO-B utilisés dans la maladie de Parkinson, n'interagissent pas avec la tyramine.

2. Interactions principalement importantes en cas d'alcoolisme chronique ou d'une consommation excessive d'alcool

2.1. Hépatotoxicité accrue

- En cas d'alcoolisme chronique ou d'une consommation excessive d'alcool, un risque accru d'hépatotoxicité a été décrit pour certains médicaments: voir Tableau 4. Toutefois, les données sont généralement limitées et sont surtout basées sur la casuistique.
- Pour le paracétamol, la dose maximale chez les patients qui présentent des troubles de la fonction hépatique - dus à une consommation chronique d'alcool p. ex. - doit être limitée à 3 grammes par jour; étant donné que le risque de toxicité hépatique augmente davantage en cas de jeûne ou de sous-alimentation chronique, la dose maximale est de préférence limitée à 2 grammes par jour chez les patients < 50 kg présentant des troubles de la fonction hépatique. Lors de la phase de sevrage alcoolique, le risque d'hépatotoxicité lié au paracétamol peut être accru, et on utilisera de préférence maximum 2 grammes par jour. La prise chronique d'alcool augmente davantage le risque d'hépatotoxicité après un surdosage de paracétamol.

Tableau 4. Médicaments pouvant être hépatotoxiques et pour lesquels l'hépatotoxicité est renforcée en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool

- Azathioprine
- Duloxétine
- Léflunomide
- Méfloquine
- Méthotrexate
- Méthoxsalène
- Paracétamol
- Tériflunomide
- Trabectadine
- Antituberculeux: bédaquiline, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine
- Vitamine A

2.2. Risque accru d'hémorragies

- L'alcool, l'acide acétylsalicylique et les AINS ont un effet nocif additif sur la muqueuse gastrique. En particulier en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool, il existe une forte augmentation du risque d'hémorragies gastro-intestinales.
- Chez les buveurs chroniques excessifs, des doses plus élevées que prévu d'antagoniste de la vitamine K peuvent s'avérer nécessaires (probablement en raison de l'induction de la dégradation dans le foie). Chez les patients avec atteinte hépatique qui s'adonnent au « *binge drinking* », des variations importantes de l'INR ont été décrites; la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation, ceci en raison des troubles hépatiques, peut y jouer un rôle. En l'absence d'atteinte hépatique, une consommation d'alcool limitée ou modérée ne semble pas influencer l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- L'effet de l'alcool sur les effets des anticoagulants oraux directs (AOD) n'a pas été étudié. Nous n'avons pas trouvé de données inquiétantes en cas de consommation normale d'alcool. La prudence est requise en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool.

2.3. Augmentation du risque de convulsions (voir aussi 1.5.)

L'arrêt brutal de la consommation d'alcool chez les patients ayant une consommation abusive ou étant dépendants à l'alcool, peut entraîner des convulsions. Les médicaments abaissant le seuil convulsif (p.ex. la bupropione; voir aussi [Intro. 6.2.8. dans le Répertoire](#)) peuvent davantage renforcer ce risque.

2.4. Induction enzymatique suite à la consommation chronique excessive d'alcool

D'une part, la consommation chronique d'alcool peut entraîner une induction enzymatique; une diminution des concentrations plasmatiques a été observée avec entre autres la doxycycline, la phénytoïne et les antagonistes de la vitamine K [voir aussi 2.2.], et ceci n'est pas à exclure avec entre autres la carbamazépine. D'autre part, lors de l'apparition d'une atteinte hépatique induite par l'alcool, le métabolisme des médicaments peut être ralenti, mais le degré de ce ralentissement est difficilement prévisible.

2.5. Interactions diverses

- Antihypertenseurs: la consommation chronique modérée à excessive d'alcool augmente la pression artérielle, ce qui peut influencer l'efficacité des antihypertenseurs.
- Metformine: la consommation excessive d'alcool est considérée comme l'un des facteurs de risque de la survenue d'acidose lactique lors d'un traitement par la metformine.
- Cyprotérone: la consommation excessive d'alcool diminue les effets anti-androgènes attendus dans le traitement de l'hypersexualité.

Quelques commentaires

- Dans l'ensemble, tant le patient que le médecin et le pharmacien ne sont pas suffisamment vigilants en ce qui concerne les interactions avec l'alcool: on n'insiste pas assez sur les mises en garde concernant les interactions avec l'alcool, et le degré de consommation d'alcool est rarement abordé lors de l'entretien entre le médecin et le

patient, ou entre le pharmacien et le patient.

- En ce qui concerne les médicaments mentionnés dans le présent article, il importe de mettre en garde le patient contre les interactions potentiellement dangereuses avec l'alcool. Ceci est particulièrement important lors de l'instauration du traitement, lorsque la sensibilité individuelle à l'effet sédatif par exemple ne peut pas encore être évaluée.
- Il convient de viser à une abstinence totale à l'alcool en cas d'usage de médicaments sédatifs, en particulier lorsque l'on prévoit de réaliser une tâche qui exige d'être vigilant (telle que la conduite d'une voiture).
- Il faut être conscient que, chez les grands consommateurs d'alcool, l'arrêt brutal de la consommation peut provoquer des symptômes de sevrage qui peuvent être graves et nécessiter un traitement [voir « [Médicaments dans l'abus d'alcool et la dépendance à l'alcool. Partie 1: le sevrage alcoolique](#) » dans les [Folia de mars 2016](#)].
- Il reste difficile de prédire l'impact clinique d'une interaction potentielle chez un patient individuel. Outre des facteurs de risque tels qu'un âge avancé, une insuffisance hépatique ou rénale, il va de soi que le degré de consommation d'alcool joue également un rôle.

Sources importantes

- Stockley's Drug Interactions (version électronique): dernière consultation le 01/04/16.
- Commentaren Medicatiebewaking (édition 2014-2015, 29e édition): le tableau concernant les interactions avec l'alcool.

Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2017

La **version imprimée** du Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2017, sera distribuée à partir du mois de mai. Elle reprend les spécialités commercialisées en Belgique au 15 janvier 2017. Les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux ne sont en principe pas repris dans le Répertoire.

La **version électronique** du Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2017, sera disponible sur notre site Web à partir du 15 mars, en même temps que la mise à jour des spécialités (disponibles au 15 mars 2017). Sur le site Web, ainsi que dans les applications pour smartphone et tablette, les spécialités sont mises à jour mensuellement. Les applications pour smartphone et tablette peuvent être téléchargées gratuitement via App Store ou Google Play (chercher sur « CBIP » ou « répertoire des médicaments »).

Changements au niveau du contenu

- Les **textes introductifs de tous les chapitres** ont, comme chaque année, été mis à jour, notamment grâce à la collaboration de nombreux experts. Vous trouverez plus d'explications sur l'objectif et le contenu des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction générale du Répertoire (voir [Intro.2.](#)).
- Les **contre-indications et effets indésirables** des médicaments repris dans les chapitres de 1 à 6 inclus ont été systématiquement révisés. Pour les contre-indications, le BNF (*British National Formulary*) constitue la source de base. Pour les effets indésirables, les données qui figuraient déjà dans le Répertoire ont été évaluées par rapport au *Martindale*.
- Comme chaque année, les **tableaux CYP- et P-gp** ont été mis à jour. Les interactions CYP et P-gp les plus pertinentes d'un point de vue clinique sont à craindre avec les substrats mentionnés en caractères gras, les inhibiteurs et les inducteurs indiqués en gras. Les **substrats indiqués en gras** concernent maintenant un plus grand nombre de médicaments par rapport à l'édition précédente. Outre les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (les aminoglycosides, les antiarythmiques, les antiépileptiques, la clozapine, la colchicine, la digoxine et la méthyldigoxine, les immunosuppresseurs, la lévothyroxine, le lithium, la théophylline et les antagonistes de la vitamine K), le CBIP a maintenant aussi sélectionné d'autres substrats pouvant mener à des effets indésirables pouvant être fatals lors d'une augmentation de la concentration plasmatique : les antitumoraux, les opioïdes, les AOD, les glinides et les sulfamides hypoglycémisants. Voir aussi [Intro.2.](#) et [Intro.6.3.](#)
- Les **anticoagulants** ([chapitre 2.1.2.](#)) sont à présent classés en anticoagulants oraux et anticoagulants pour administration parentérale.
 - *Anticoagulants oraux*, avec les antagonistes de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumon, warfarine) et les AOD (anticoagulants oraux directs :

apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban).

- *Anticoagulants pour administration parentérale*, avec les héparines (héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire), bivalirudine, fondaparinux, époprosténol, protéine C et antithrombine.

Autres modifications

- Une **version PDF** du Répertoire édition 2017 est disponible sur www.cbip.be, en cliquant en haut dans la barre de navigation sur « Espace de téléchargement ».
- Sur le site Web du CBIP (et sur le site Web de l'AFMPS), les liens vers le **RCP et la notice des nouvelles spécialités** ne sont souvent disponibles qu'après un certain temps. Le CBIP comble ces lacunes dans la mesure du possible en fournissant, pour les médicaments autorisés au niveau européen, un lien vers le RCP et la notice sur le site Web de l'EMA (repris dans un fichier PDF unique). Ceci est indiqué sur le site Web du CBIP par une « gélule verte » au niveau de la spécialité (voir p.ex. [Abasaglar](#)).
- La **version électronique du Répertoire** va connaître encore de nouveaux développements, comme la visualisation des spécialités temporairement indisponibles ou l'élargissement aux spécialités à usage hospitalier: cette adaptation suit son cours. Nous souhaitons également rendre possible la consultation des commentaires sur les médicaments (comme ceux relatifs au positionnement et à l'innocuité) en un seul clic auprès des spécialités-mêmes, sans avoir à parcourir le Répertoire. Le but est d'obtenir des informations concises, pertinentes et facilement consultables: auprès d'une spécialité spécifique ne figureront que les informations pertinentes pour cette spécialité. Ces améliorations sont en voie d'élaboration. Toute suggestion est la bienvenue.

Comment recevoir un exemplaire du Répertoire?

- Médecins, pharmaciens et dentistes: pour l'envoi du Répertoire, nous reprenons l'adresse postale à partir de la base de données de la Banque-Carrefour de la Sécurité Sociale; cela signifie que ces publications sont uniquement envoyées à l'adresse du domicile. Les médecins, pharmaciens et dentistes ne doivent pas communiquer les changements d'adresse postale au CBIP; ces changements nous sont transmis par la Banque-Carrefour.
- Étudiants: la distribution se fait par le département responsable de la faculté ou de la (haute) école (les exemplaires ne sont pas envoyés individuellement aux étudiants).
- Autres professionnels de la santé: un exemplaire du Répertoire peut être envoyé sur demande (administration@cbip.be). Les commandes de plus de 4 exemplaires doivent être réceptionnées à Bruxelles (www.cbip.be/fr/contact) > "Administration et problèmes techniques"

Liste des médicaments temporairement indisponibles à consulter en ligne sur le site de l'AFMPS

Cliquer [ici](#) pour consulter la liste des médicaments temporairement indisponibles.

Le Répertoire Commenté des Médicaments reprend les médicaments commercialisés en Belgique et donc disponibles en pharmacie. Certains de ces médicaments sont parfois temporairement indisponibles par exemple suite à des problèmes de production. Ceci occasionne parfois des problèmes dans la pratique pour la prescription et la délivrance de médicaments.

Depuis peu, les titulaires d'autorisation (de mise sur le marché) sont tenus de signaler les indisponibilités de plus de 14 jours à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). La liste des médicaments temporairement indisponibles qui ont été notifiés est consultable [en ligne \(https://www.afmps.be/fr/items-HOME/indisponibilites_de_medicaments\)](https://www.afmps.be/fr/items-HOME/indisponibilites_de_medicaments) sur le site Web de l'AFMPS ; elle est actualisée quotidiennement.

Dans les mois à venir, le CBIP intégrera cette information dans le Répertoire Commenté des Médicaments en ligne. Les médicaments temporairement indisponibles seront indiqués de même que la date supposée de la fin de l'indisponibilité si celle-ci a été signalée par le titulaire d'autorisation.

Quelques commentaires

- La liste des médicaments temporairement indisponibles n'est pas exhaustive. Il se peut en effet qu'un médicament

ne figure pas dans cette liste par exemple dans les situations suivantes:

- Lorsqu'il s'agit d'une indisponibilité de moins de 14 jours.
- En cas de problème de distribution locale dans certaines pharmacies ; il ne s'agit alors pas vraiment d'une indisponibilité.
- Lorsque le titulaire d'autorisation n'a pas signalé l'indisponibilité temporaire à l'AFMPS, malgré l'obligation de le faire.
- Inversement, un médicament indiqué comme indisponible suite à la notification par le titulaire d'autorisation, peut néanmoins être encore disponible pendant un certain temps dans certaines pharmacies et chez certains grossistes en raison de l'existence d'un stock.
- La date supposée de la fin de l'indisponibilité est toujours mentionnée à titre indicatif par le titulaire d'autorisation, qui s'efforce de donner une estimation de la durée du problème.
- Un médicament pour lequel il n'existe pas d'alternative sur le marché, peut parfois être importé de l'étranger, moyennant certaines formalités [voir [Folia de septembre 2013](#)]. Cette procédure sera vraisemblablement trop longue pour les médicaments à administrer en urgence.

Informations récentes: février 2017



Nouvelles spécialités:

- tramétinib



Suppressions:

- cimétidine
- chloramphénicol

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

Nouvelles spécialités

tramétinib

Le tramétinib (**Mekinist**▼; chapitre 13.7.) est un inhibiteur des protéines kinases qui a pour indication le traitement de certains mélanomes métastasés ou non résecables. Il s'agit de mélanomes chez des patients porteurs de la mutation BRAFV600 (environ 50% de ces patients). Le tramétinib inhibe les protéines MEK activées par la protéine BRAF anormale ; il est utilisé en monothérapie ou en association au dabrafénib (un inhibiteur de la protéine kinase BRAF). Les principaux effets indésirables du tramétinib consistent en rash, diarrhée, lymphoedème, troubles cardiovasculaires et thrombo-emboliques, pneumopathie

interstitielle, hémorragies, troubles rétinien. Le tramétinib est un substrat de la P-gp. Le tramétinib en monothérapie n'a pas été comparé aux inhibiteurs de la protéine kinase BRAF (dabrafénib, vémurafénib). Chez les patients n'ayant pas encore reçu de traitement par un inhibiteur de la protéine kinase BRAF, l'association tramétinib + dabrafénib a entraîné une augmentation de la survie de 6 à 8 mois par rapport à un inhibiteur de la protéine kinase BRAF seul. Ce bénéfice en terme de survie doit toutefois être mis en balance avec le risque élevé d'effets indésirables parfois très graves et le surcoût important de ce traitement combiné. Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier dont le coût est d'environ 7.200 eur par mois.

Suppressions

cimétidine

La spécialité **Cimetidine EG**® (chapitre 3.1.1.1.) est retirée du marché et il n'y a plus de spécialité à base de l'antihistaminique H₂ cimétidine. En raison de ses effets indésirables et du risque élevé d'interactions, la cimétidine n'était pas un premier choix dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux et des symptômes de reflux.

chloramphénicol

La spécialité **Chloramphenicol BePB**® sous forme de crème cutanée (chapitre 15.1.2.1.) et de pommade ophtalmique (chapitre 16.1.2.) est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de chloramphénicol à usage dermatologique. Le chloramphénicol est encore disponible pour l'usage ophtalmique sous forme de collyre.

Antiviraux à action directe contre l'hépatite C: avis de l'EMA concernant des signaux récents d'effets indésirables

Ces dernières années, de nouvelles molécules antivirales destinées au traitement de l'hépatite C chronique sont apparues sur le marché (entre autres le daclatasvir, le dasabuvir, l'elbasvir); on les appelle « antiviraux à action directe » parce qu'elles interfèrent avec des processus spécifiques de la réplication du virus (voir [chapitre 11.4.5. dans le Répertoire, Folia septembre 2014](#) et [Folia de février 2017](#)). Ces médicaments sont suivis de près afin de documenter au mieux leur profil de sécurité. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a émis récemment un avis concernant les signaux suivants d'effets indésirables.

- **Risque de réactivation de l'hépatite B chez des patients avec une co-infection chronique par les virus de l'hépatite B + hépatite C.**¹
 - Des cas de réactivation de l'hépatite B, avec parfois des conséquences graves, ont été rapportés chez des patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C traités par des antiviraux à action directe sans interférons.
 - Chez les patients ayant une co-infection par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, le virus de l'hépatite B est souvent réprimé par le virus de l'hépatite C. Cet aspect, combiné au fait que les antiviraux à action directe induisent une chute rapide de la charge virale de l'hépatite C mais qu'ils n'ont eux-mêmes pas d'activité contre l'hépatite B, pourrait expliquer la réactivation du virus de l'hépatite B.
 - L'incidence de la réactivation de l'hépatite B est probablement faible. L'EMA recommande néanmoins, avant d'instaurer un traitement par un antiviral à action directe, de dépister systématiquement une infection

par le virus de l'hépatite B. En cas de co-infection, les patients doivent bénéficier d'un suivi et d'un traitement spécialement adaptés. Ceci n'est pas discuté plus en détails dans cet article étant donné qu'il s'agit d'une prise en charge réservée au spécialiste.

- **Risque d'interaction avec les antagonistes de la vitamine K.**² Vu leur effet sur la fonction hépatique, les antiviraux à action directe peuvent influencer de manière imprévisible l'INR chez les patients traités par un antagoniste de la vitamine K. Chez ces patients, l'INR doit certainement être suivi de près.
- **Actuellement, il n'existe aucune preuve d'un lien de causalité avec une réapparition de cancer du foie.**¹ L'EMA a analysé les données concernant un signal de réapparition précoce d'un cancer du foie lors d'un traitement par des antiviraux à action directe. L'EMA a estimé que les données actuellement disponibles ne permettent pas de se prononcer quant à un lien causal. Davantage de données seront récoltées pour pouvoir mieux analyser le signal.

Il est utile de rapporter toute suspicion d'effets indésirables au centre de pharmacovigilance, en ligne via www.fichejaune.be ou via la fiche jaune (disponible sur demande via adversedrugreactions@afmps.be, ou téléchargeable en PDF via le site du CBIP: www.cbip.be > Espace de téléchargement).

Références

- ¹ www.ema.europa.eu > Search documents > mot de recherche « direct acting antivirals »
- ² www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/09/WC500212809.pdf

Colophon

Les *Folia Pharmacotheapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacotheapeutique (*Belgisch Centrum voor Farmacotheapeutische Informatie*), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (afmps).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotheapeutica* 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.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

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

Toutes les informations et colophon intégral:
www.cbip.be

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.