

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Mai 2011
Volume 38
Numéro 5

Eté, voyages et médicaments

> **p. 37**

Traitement médicamenteux de la
ménorragie

> **p. 42**

Informations récentes avril 2011

> **p. 44**

Pharmacovigilance: hépatotoxicité
du léflunomide

> **p. 45**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme chaque année, le numéro de mai aborde quelques aspects pharmacothérapeutiques liés aux voyages, et à l'été en général. Le présent numéro s'intéresse plus spécialement au mal des transports (mal du voyage), à la prévention de la malaria, aux vaccinations, et aux précautions à prendre en cas de voyages en période de grossesse ou d'allaitement.

Plusieurs alternatives existent pour la prise en charge médicamenteuse de la ménorragie. Elles sont abordées dans ce numéro des Folia, de même que les critères permettant de guider le choix.

Bon nombre de médicaments peuvent être à l'origine d'une hépatotoxicité. La *Food and Drug Administration* américaine a récemment signalé le risque d'effets indésirables hépatiques graves chez des patients traités par le léflunomide pour des douleurs articulaires. Des directives pratiques pour éviter cet effet indésirable du léflunomide sont proposées dans ce numéro des Folia.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.

c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.

c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)

Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse postale pour les pharmaciens, changements d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce qui concerne les médecins et les dentistes, les changements d'adresse postale se font automatiquement par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects techniques concernant le site Web et les versions électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

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

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

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

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

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

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

ETE, VOYAGES ET MEDICAMENTS

Comme chaque année, les Folia de mai s'intéressent aux voyages et aux médicaments. Pour de nombreux sujets, il suffit de se référer aux Folia des années précédentes: les photodermatoses [voir Folia de mai 2009], les problèmes concernant les antirétroviraux [voir Folia de mai 2008], la pharmacie de voyage [voir Folia de mai 2007], la diarrhée du voyageur [voir Folia de mai 2007 et de mai 2009], le risque de thrombose veineuse [voir Folia de mai 2009], les infections sexuellement transmissibles [voir Folia de mai 2008], la maladie de Lyme [voir Folia de mai 2007 et de mai 2008], les crèmes solaires [voir Folia de mai 2010], les traitements médicamenteux chroniques en cas de vague de chaleur [voir Folia de juillet 2008]. Vous trouverez ici quelques compléments d'information concernant le mal des transports, la prévention de la malaria, les vaccinations dans le cadre de voyages, ainsi que sur les précautions à prendre en cas de voyages en période de grossesse ou d'allaitement. Les sources que nous avons consultées sont (sauf stipulé autrement) le site Web de l'Institut de Médecine Tropicale et les informations du Groupe d'Etude Scientifique de la Médecine des Voyages (www.itg.be, cliquer successivement sur « Médecine des voyages », puis dans la rubrique « Information pour experts » : « Consensus et Medasso »).

Mal des transports

Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire dans le mal des transports, les antihistaminiques H_1 sédatifs tels que le dimenhydrinate ou la méclozine constituent le traitement de premier choix. Leur utilité est cependant souvent limitée par leurs effets sédatifs et anticholinergiques. L'efficacité du dompéridone et du métoclopramide est moins bien documentée. L'utilisation de médicaments contre le mal des transports est déconseillée chez les jeunes enfants de moins de 2 ans.

Le mal des transports se caractérise par des nausées, des vomissements, de la pâleur, des vertiges, de la somnolence, de la transpiration et de la salivation. La sensibilité au mal des transports a tendance à diminuer lors de voyages fréquents et réguliers, et diminue aussi avec l'âge. Outre des mesures préven-

tives non médicamenteuses, on utilise parfois des préparations à base de plantes (p.ex. le gingembre). Chez les personnes particulièrement sensibles au mal des transports, un traitement médicamenteux peut également être proposé. En Belgique, la plupart de ces médicaments sont disponibles en vente libre, et il est important de bien informer les patients des risques liés à leur utilisation, notamment en automédication. Il est déconseillé de prendre simultanément plusieurs préparations contre le mal des transports.

[Voir aussi Folia de mars 2007 et *La Revue Prescrire* 2008;28:687-8]

- Les antihistaminiques H_1 sédatifs tels que le dimenhydrinate, la diphenhydramine, la méclozine ou la prométhazine constituent généralement le traitement de premier choix. Le choix de l'antihistaminique se fera entre autres en fonction de la durée d'action (voir tableau p.39) et des effets sédatifs (surtout marqués avec la diphenhydramine). En Belgique, les spécialités à base

de diphenhydramine n'ont pas l'indication « mal des transports », et il n'existe plus de spécialité à base de prométhazine à usage oral. L'utilité des antihistaminiques H₁ sédatifs est cependant souvent limitée par leurs effets indésirables anticholinergiques (entre autres sécheresse de la bouche et des yeux, troubles de l'accommodation, rétention urinaire) et leurs effets sédatifs. D'autres effets indésirables rares sont des troubles neuropsychiques (convulsions, excitations paradoxales), des troubles cardio-vasculaires (hypotension, allongement de l'intervalle QT et risque de torsades de pointes), des symptômes extrapyramidaux, une photosensibilisation.

La prudence est de rigueur chez les enfants et les personnes âgées qui sont plus sensibles aux effets indésirables des antihistaminiques H₁; ces médicaments sont certainement à éviter chez les enfants de moins de deux ans. Les antihistaminiques H₁ exposent aussi à un certain nombre d'interactions pharmacodynamiques, notamment avec d'autres médicaments sédatifs, anticholinergiques ou photosensibilisants, ou pouvant induire des torsades de pointes, ainsi qu'avec l'alcool. La diphenhydramine est en outre un inhibiteur du CYP2D6.

- Les *antihistaminiques H₁ peu sédatifs* ne sont pas efficaces dans le mal des transports.

- La *cinnarizine*, un dérivé pipérazine avec des propriétés antihistaminiques H₁, est souvent utilisée, seule ou en association au dompéridone, dans le mal des transports. Il n'est pas prouvé que la cinnarizine soit plus efficace que les antihistaminiques H₁ sédatifs. Son utilisation expose aux effets indésirables anticholinergiques et sédatifs des antihistaminiques H₁ et, dans de rares cas, aux effets indésirables des antipsychotiques.

- Le *dompéridone* et le *métoclopramide*, des

gastroprocinétiques apparentés aux antipsychotiques, sont souvent utilisés dans le mal des transports, mais leur efficacité est cependant moins bien documentée que celle des antihistaminiques H₁ sédatifs. Les principaux effets indésirables du dompéridone et du métoclopramide consistent en des troubles extrapyramidaux et une hyperprolactinémie (éventuellement associée à une galactorrhée). Bien que ces effets indésirables soient rares aux doses préconisées, la prudence est de rigueur notamment chez les jeunes enfants.

- Le *bromhydrate de scopolamine* (syn. hyoscine), un anticholinergique, est parfois utilisé dans le mal des transports. Il convient de tenir compte de ses effets indésirables anticholinergiques prononcés, et dès lors des contre-indications telles que glaucome à angle fermé, prostatisme. En Belgique, il n'existe plus de spécialité à base de scopolamine. Un dispositif transdermique à base de scopolamine est commercialisé à l'étranger pour la prise en charge du mal des transports. Il faut attirer l'attention des voyageurs sur le fait qu'un tel système transdermique a une longue durée d'action (environ 72 heures) et qu'il doit être appliqué 12 heures avant le voyage.

Le **tableau** qui suit reprend la durée d'action et la posologie des principaux médicaments utilisés dans le mal des transports, tels que mentionnés dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP). Ces médicaments sont à prendre ½ à 1 heure avant le départ; la prise peut éventuellement être répétée en fonction de la durée du voyage.

| | Noms de spécialité | Durée d'action | Posologie adulte | Posologie enfant |
|---------------------------|--|----------------|----------------------------|---|
| Cinnarizine | Stugeron® compr. 25 mg gouttes 75 mg/ml (1 ml = 24 gouttes) | 6 heures | 1 compr. ou 8 gouttes | ½ dose adulte |
| Cinnarizine + dompéridone | Touristil® compr. 20 mg + 15 mg | 6 heures | 1 à 2 compr. | Entre 2 et 7 ans: ½ compr. > 7 ans: 1 compr. |
| Dimenhhydrinate | Paranausine® compr. 80 mg | 6 à 8 heures | 1 compr. | Entre 2 et 6 ans: ¼ compr. Entre 6 et 12 ans: ½ compr. |
| Méclozine | Agyrax® Postafene® compr. 25 mg | 24 heures | > 12 ans : 1 à 2 compr. | _____ |

Prévention de la malaria

- Voir Folia de mai 2007 (synthèse), Folia de mai 2009 (prévention de la malaria en période de grossesse et chez les enfants) et Folia de mai 2010 (instauration d'un traitement médicamenteux préventif contre la malaria).

- Les médicaments entrant en ligne de compte pour la prévention de la malaria sont les suivants:

- o zone A (OMS zone II): chloroquine (Nivaquine®);
- o zone C (OMS zones III et IV): atovaquone + proguanil (Malarone®), doxycycline ou méfloquine (Lariam®). Ces trois traitements sont équivalents en termes d'efficacité. Le choix du traitement tiendra compte bien entendu des effets indésirables (en particulier effets neuropsychiatriques avec la méfloquine, photodermatoses et œsophagite avec la doxycycline, troubles gastro-intestinaux avec l'atovaquone + proguanil) et des contre-indications

éventuelles. Depuis quelques années, on constate par ailleurs une augmentation de la résistance à la méfloquine aux frontières du Myanmar et du Cambodge avec la Thaïlande, ainsi que dans certaines régions du sud de la Chine (zone frontalière avec le Myanmar) et au Vietnam. Malarone® est plus coûteux, ce qui peut influencer le choix, surtout en cas de voyage de longue durée.

Pour plus d'informations, nous vous renvoyons également au tableau 11b du Répertoire Commenté des Médicaments (édition 2011), au "Yellow book" des *Centers for Disease Control* (www.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria.aspx) et à la carte de l'Organisation Mondiale de la Santé (www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-world%202010-11%20b.jpg).

Prévention de la malaria en période de grossesse
Si un séjour dans une région endémique ne peut pas être postposé, la prévention doit être

maximale. Des répulsifs peuvent être utilisés pendant de brèves périodes. Chez les femmes enceintes, DEET a été le mieux étudié et la concentration de DEET peut atteindre 20%, maximum 30%. D'autres répulsifs (le citrodiole ou la picaridine par exemple) ont été moins étudiés pendant la grossesse et ne constituent donc pas une alternative valable. Il est conseillé de rincer les résidus du produit sur la peau, lorsque la protection n'est plus nécessaire (le soir par exemple, à l'intérieur). Il convient également d'appliquer des mesures générales telles que le port de vêtements protecteurs (de préférence des vêtements de couleur claire suffisamment épais; éventuellement imprégnés de perméthrine) et l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée de perméthrine.

Lorsqu'un traitement médicamenteux préventif s'avère nécessaire chez une femme enceinte, les médicaments suivants entrent en ligne de compte:

- La chloroquine en cas de voyage dans la zone A (OMS zone II), à utiliser à n'importe quel trimestre de grossesse.
- La méfloquine en cas de voyage dans la zone C (OMS zone III et IV), à utiliser pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse. Il existe peu de données concernant l'usage de la méfloquine durant le premier trimestre, mais les données sont rassurantes, et selon les *Centers for Disease Control* américains, la méfloquine peut néanmoins être utilisée durant le premier trimestre.
- L'association d'atovaquone + proguanil est déconseillée en période de grossesse en raison du manque de données. La doxycycline est formellement contre-indiquée en période de grossesse, entre autres en raison du ralentissement de la croissance osseuse et de la pénétration

dans les dents chez le fœtus. La prise accidentelle de l'association d'atovaquone + proguanil ou de doxycycline aux alentours de la conception ou en début de grossesse ne justifie toutefois pas d'envisager une interruption de grossesse.

Prévention de la malaria en période d'allaitement

La chloroquine est compatible avec l'allaitement. La doxycycline est formellement contre-indiquée en période d'allaitement. L'association d'atovaquone + proguanil et la méfloquine sont théoriquement déconseillées en période d'allaitement du très jeune bébé, mais elles peuvent être utilisées dès que le poids du bébé atteint les 5 kg.

Voyages et vaccinations

- Voir Folia de mai 2007 (synthèse), de mai 2008 (vaccination contre la rage, et vaccination chez les personnes infectées par le VIH), d'avril 2009 et de mai 2009 (vaccination contre l'hépatite A) et de mai 2010 (vaccinations chez les patients immunodéprimés).

- Pour la *vaccination contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y*, un seul vaccin polysaccharidique était disponible jusqu'à il y a peu (Mencevax®). Depuis février 2011, un vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y (Menveo®) est également disponible pour la vaccination des adultes et des adolescents (dès l'âge de 11 ans) [voir Folia de mars 2011]. Pour une protection à court terme (par exemple en cas de voyage unique dans une zone à risque), on n'a pas démontré de supériorité clinique en faveur du vaccin conjugué par rapport au vaccin polysaccharidique; chez les patients à risque souhaitant une immunité plus longue, le vaccin conjugué peut éventuellement s'avérer plus avantageux.

Le vaccin conjugué est plus coûteux que le vaccin polysaccharidique.

- Pour la *vaccination contre l'hépatite B*, les schémas suivants peuvent être appliqués:

- o schéma de 3 doses: 0-30-180 jours (à accélérer éventuellement de la façon suivante: 0-30-120 jours),
- o schéma de 4 doses: 0-7-21 jours, avec un rappel après 1 an ; ou 0-30-60 jours, avec un rappel après 1 an.

Il est conseillé de déterminer le taux d'anticorps anti-HBs 1 à 3 mois après la dernière dose du schéma de vaccination; lorsque le taux d'anticorps anti-Hbs est ≥ 10 UI/l, on estime que le patient est protégé à vie.

Voyage et grossesse, désir de grossesse ou allaitement

- Voir aussi www.itg.be/ITG/Uploads/MedServ/fgrossesse.pdf

- La probabilité de devoir recourir à une intervention médicale est plus élevée chez les femmes enceintes, et les problèmes ne sont pas toujours prévisibles. Il est donc important de s'informer sur la qualité de l'infrastructure médicale dans le pays de destination. Le risque d'infections est également plus important en voyage, et leur traitement est souvent plus difficile étant donné que certains antibactériens sont contre-indiqués en période de grossesse.

- Il est déconseillé aux femmes enceintes de voyager vers des régions reculées, vers des régions où la fièvre jaune est endémique (sauf si la femme est vaccinée) et vers les régions avec une résistance aux anti-malariques (zone C = OMS zone IV), avec un risque élevé de transmission.

- Concernant la prévention de la malaria en période de grossesse et d'allaitement, voir plus haut.

Vaccinations

Les vaccins vivants sont en principe contre-indiqués en période de grossesse et d'allaitement. Il est également préférable d'éviter une grossesse dans le mois qui suit l'administration du vaccin contre les oreillons, la rougeole et la rubéole, du vaccin contre la varicelle ou du vaccin contre la fièvre jaune. Pour aucun vaccin (y compris les vaccins vivants), il n'existe actuellement de preuves d'une tératogénicité ou d'une embryotoxicité. Lorsque le risque d'infection est élevé et que l'infection comporte des risques importants pour la mère et/ou l'enfant (p. ex. en cas de risque réel de transmission ou d'épidémie de la fièvre jaune), on vaccinera quand même, mais si possible seulement à partir du 6^e mois de grossesse. Une vaccination accidentelle avec un vaccin vivant ne justifie pas d'envisager une interruption de grossesse. [Voir aussi Folia d'août 2009]

Diarrhée du voyageur

Pendant la grossesse et la période d'allaitement, il convient bien évidemment de suivre les mesures préventives générales (faire attention à ce que l'on consomme et boit, hygiène des mains). Dans le traitement de la diarrhée, la réhydratation est essentielle, et les solutions orales de réhydratation constituent un élément essentiel de la pharmacie de voyage, également en période de grossesse. Le lopéramide peut éventuellement être utilisé en cas de diarrhée aqueuse abondante; les données concernant l'usage de lopéramide en période de grossesse ne révèlent pas d'augmentation des anomalies congénitales, mais elles sont limitées. L'allaitement n'est pas une contre-indication pour le lopéramide. Lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué en période de grossesse ou d'allai-

tement, par exemple en cas de dysenterie, l'azithromycine (une prise unique de 500 mg, en cas d'amélioration insuffisante, poursuivre encore 500 mg pendant 1 à 2 jours) est proposée comme premier choix;

les données concernant l'azithromycine ne suggèrent pas d'effets nocifs pour le fœtus, mais les données concernant l'usage en cas de grossesse sont limitées.

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE LA MENORRAGIE

Lorsqu'un traitement de la ménorragie s'avère nécessaire, la première mesure consiste généralement à diminuer les saignements par des médicaments. Différentes options sont possibles: le dispositif intra-utérin (DIU) à base de lévonorgestrel, un contraceptif estroprogestatif, un progestatif, l'acide tranexamique, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Le choix entre un traitement hormonal et un traitement non hormonal se fera surtout en fonction de l'âge, d'un désir éventuel de grossesse à ce moment-là, et d'éventuelles contre-indications. Selon le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), le DIU à base de lévonorgestrel constitue le premier choix en l'absence de désir de grossesse.

La ménorragie est définie comme un flux menstruel abondant ayant un impact négatif sur la qualité de vie. Elle peut être à l'origine d'une anémie. Cet article aborde le traitement médicamenteux de la ménorragie. Une intervention chirurgicale (ablation de l'endomètre, hystérectomie) ne sera en principe envisagée que lorsque le traitement médicamenteux n'est pas toléré ou est contre-indiqué, et qu'il n'y a définitivement plus aucun désir de grossesse, ou lorsque la ménorragie est due à une anomalie de la cavité utérine.

Lorsque l'on décide d'instaurer un traitement médicamenteux, on peut opter pour un traitement hormonal ou non hormonal. Le choix dépendra surtout de l'âge de la patiente, d'un désir éventuel de grossesse à ce moment-là et d'éventuelles contre-indications.

Traitement hormonal

- Le *DIU à base de lévonorgestrel* permet de réduire les saignements de 70 à 95%. Selon le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), ce DIU constitue le premier choix en l'absence de désir de grossesse, mais uniquement chez les jeunes filles et les femmes ayant déjà une activité sexuelle. En raison des modifications du flux menstruel (entre autres saignements irréguliers et spotting), surtout durant les premiers cycles, il faut attendre au moins 6 mois avant de pouvoir évaluer l'effet sur la ménorragie. En ce qui concerne le risque de perforation de l'utérus, voir *Folia de mars 2011*.

- Il ressort d'une étude qu'un *contraceptif à base d'éthinylestradiol (30 µg) + lévonorgestrel (150 µg)* diminue les saignements de 40% environ.

- Le progestatif *noréthistérone* (15 mg par jour par voie orale), administré du jour 4 au jour 26 du cycle, a diminué les saignements de 80% environ dans une étude de petite taille. Les progestatifs oraux sont cependant parfois mal tolérés. Il n'est pas prouvé que l'administration d'un progestatif uniquement pendant la phase lutéale ait un effet favorable.

- Les *préparations-dépôt à base d'un progestatif* (implant à base d'étonogestrel, médroxyprogestérone à usage intramusculaire ou sous-cutané) n'ont pas été étudiées dans la ménorragie, et cette indication n'est pas mentionnée dans le RCP. Etant donné que ces préparations peuvent provoquer une aménorrhée, elles sont parfois utilisées dans le cadre de la ménorragie.

- L'efficacité du *danazol* dans la ménorragie n'est que peu documentée, et son usage n'est pas indiqué en raison de ses effets indésirables (androgènes surtout).

- La place des *analogues de la gonadoreline* est limitée; ces médicaments sont toutefois parfois utilisés, pendant une courte période, en attendant une intervention chirurgicale, ou en cas de ménorragie due à des fibromes utérins lorsque d'autres traitements ont échoué ou sont contre-indiqués.

Traitement non hormonal

En présence d'un désir de grossesse, on optera pour l'acide tranexamique ou un AINS. Ces médicaments sont à prendre uniquement pendant la période des menstruations.

- L'*acide tranexamique* diminue les saignements de 30 à 60%. La posologie est de 2 à 4,5 g p.j. en plusieurs prises, pendant 4 jours environ (à prendre dès le début des saignements). L'acide tranexamique ne

semble pas augmenter le risque de thrombose, mais les (antécédents de) thromboembolies artérielles ou veineuses constituent des contre-indications, et la prudence est de mise chez les femmes présentant des facteurs de risque de thrombo-embolie. Il est préférable d'éviter la prise concomitante d'estroprogestatifs, ce qui augmenterait le risque de thrombo-embolie.

- Les AINS diminuent les saignements de 20 à 40%. Les preuves sont les plus importantes pour l'acide méfénamique [n.d.l.r.: non disponible en Belgique] et le naproxène (500 mg, suivi de 250 mg toutes les 6 à 8 heures; max. 1,25 g le premier jour, ensuite maximum 1 g p.j.). Les AINS ne peuvent pas être utilisés lorsque la ménorragie est due à des troubles de la coagulation. Il convient toujours d'exclure une grossesse étant donné que l'usage d'AINS en début de grossesse pourrait accroître le risque d'avortement spontané.

- L'*étamsylate* n'est pas conseillé dans le traitement de la ménorragie vu son efficacité très limitée (diminution des saignements de 13%).

Références utiles

- Clarke J. Treatment of heavy menstrual bleeding. Patients prefer hysterectomy, but less radical treatment should be considered initially. *Brit Med J* 2010;341:c3771

- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence). Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline, janvier 2007. Via <http://guidance.nice.org.uk/CG44>

- Tranexaminic acid for treatment of menorrhagia. *The Medical Letter* 2010;52:54-5

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

Les numéros de chapitres mentionnés sont ceux de la nouvelle édition 2011 du Répertoire.

- La **silodosine (Silodyx® ▼)**; chapitre 7.2.1.) est un nouvel α_1 -bloquant proposé dans le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La silodosine n'est pas moins efficace que la tamsulosine, un autre α_1 -bloquant (étude de non-infériorité). Les effets indésirables sont ceux des α -bloquants en général, entre autres hypotension, vertiges, syndrome de l'iris flasque [voir Folia de mars 2010]. Dans une étude comparative avec la tamsulosine, la silodosine a entraîné un nombre plus important de troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde, anéjaculation). La silodosine est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, ce qui expose à un risque d'interactions [voir tableau dans l'Introduction du Répertoire]. Il convient également de tenir compte de son coût plus élevé par rapport à celui des médicaments plus anciens pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. [Voir aussi la Fiche de transparence « Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate »].

- L'**indacatérol (Onbrez Breezhaler® ▼)**; chapitre 4.1.1.2.) est un nouveau β_2 -mimétique à longue durée d'action proposé dans le traitement d'entretien de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'effet bronchodilatateur apparaît dans un délai de 5 minutes et se maintient pendant 24 heures. La posologie recommandée est de 150 à 300 μg en une seule inhalation par jour, à l'aide de l'inhalateur fourni. Les effets indésirables de l'indacatérol sont comparables à ceux des autres β_2 -mimétiques et consistent surtout en des infections des voies respiratoires, de la toux, des céphalées et des tremblements. Des études randomisées sur une période de maximum 1 an chez des patients atteints de BPCO ont montré que l'indacatérol n'était pas moins efficace que le formotérol (un autre β_2 -mimétique à longue durée) et le tiotropium (un anticholinergique à longue durée d'action) en ce qui concerne l'amélioration des symptômes (étude de non-infériorité). Des études comparatives avec d'autres bronchodilatateurs à longue durée d'action font cependant défaut en ce qui concerne les effets à long terme. [En ce qui concerne le traitement d'entretien de la BPCO, voir Folia de janvier 2007 et d'avril 2007].

HEPATOTOXICITE DU LEFLUNOMIDE

Le léflunomide (Arava®) est utilisé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Le risque accru d'infection a été discuté dans les Folia de septembre 2005.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis a récemment attiré l'attention sur le risque de réactions hépatiques graves chez des patients traités par le léflunomide [www.fda.gov/Drugs/default.htm, mot-clé « léflunomide » (communiqué du 13 juillet 2010)]. Cet avertissement fait suite à une réévaluation des cas d'hépatotoxicité avec ce médicament qui a montré que la prise concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques, la pré-existence d'une pathologie hépatique (p.ex. hépatite B ou C chronique) et l'abus d'alcool augmentent le risque d'atteinte hépatique.

Depuis 2000, le Centre Belge de Pharmacovigilance a reçu 20 cas d'hépatotoxicité après prise de léflunomide. Dans un certain nombre de ces cas, il est difficile d'établir un lien de causalité clair avec le médicament, soit par manque d'information concernant entre autres l'évolution après l'arrêt du traitement, soit parce que le traitement par le léflunomide a été poursuivi, soit parce que d'autres médicaments pouvant provoquer des troubles hépatiques comme des AINS ont été pris simultanément.

En pratique, en ce qui concerne l'hépatotoxicité du léflunomide, on recommande ce qui suit :

- Ne pas utiliser le léflunomide chez les patients présentant une fonction hépatique perturbée et chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevés (ALT, syn. SGPT > 2 fois la limite supérieure de la normale).
- Etre prudent en cas de prise simultanée d'autres médicaments hépatotoxiques tels que l'amiodarone, certains AINS (surtout le diclofénac et le sulindac), certains antiépileptiques, l'isoniazide, le kétoconazole, la rifampicine et la tolcapone (voir aussi le Répertoire Commenté des Médicaments).
- Contrôler les enzymes hépatiques avant d'instaurer le traitement, puis tous les mois pendant les 3 premiers mois de traitement, et ensuite tous les 3 mois [le RCP de Arava® recommande un contrôle plus fréquent].
- Dans le RCP de Arava®, on recommande d'éviter la consommation d'alcool pendant un traitement par le léflunomide.

Le métabolite actif du léflunomide a une longue demi-vie (1 à 4 semaines). Lorsqu'une élimination rapide du médicament est souhaitée, on peut, selon le RCP, avoir recours à une procédure de « washout » (à base de colestyramine ou de charbon activé). La longue demi-vie du métabolite actif explique aussi pourquoi des réactions hépatotoxiques surviennent également après l'arrêt du traitement.

