

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Mars 2015
Volume 42
Numéro 3

Risque avec l'acide valproïque et d'autres antiépileptiques pendant la grossesse

> **p. 19**

Informations récentes février 2015: uméclidinium + vilantérol

> **p. 23**

Bon à savoir

- Pénurie possible d'approvisionnement des vaccins contre l'hépatite A Havrix® et Havrix Junior®

> **p. 24**

- Avis favorable de l'EMA concernant l'utilisation du liraglutide dans l'obésité

> **p. 24**

Le Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2015

> **p. 25**

Pharmacovigilance: documents complémentaires concernant le bon usage des médicaments sur le site Web de l'AFMPS

> **p. 27**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

L'utilisation de médicaments pendant la grossesse ne va jamais de soi. Dans certains cas, un médicament est quand même indiqué chez la femme enceinte, même s'il existe un risque tératogène connu ou suspecté. Ceci est le cas par exemple de la femme souffrant d'épilepsie. Il est alors difficile de faire un choix approprié, car pour de nombreux médicaments les données fiables sur le risque tératogène sont insuffisantes, et il est en outre difficile d'interpréter correctement les quelques données disponibles. Cet article a pour objectif d'aider à faire le choix du traitement pour la patiente atteinte d'épilepsie qui est enceinte ou souhaite le devenir.

Qu'il s'agisse de se débarrasser de kilos superflus pour pouvoir répondre à l'idéal de beauté, ou de kilos superflus qui menacent réellement la santé, c'est le rêve de tant de gens de perdre du poids en prenant tout simplement une petite pilule. Le liraglutide, qui est déjà sur le marché belge pour le traitement du diabète de type 2, est maintenant proposé également, à une dose plus élevée et dans des conditions spécifiques, dans la prise en charge de la surcharge pondérale et de l'obésité. Ceci a bien entendu fait l'objet d'une attention particulière dans la presse. Cependant, la place du liraglutide dans la prise en charge de l'obésité est limitée, comme celle des autres médicaments qui sont déjà sur le marché pour cette indication. Ce numéro des Folia vous apporte de plus amples détails à ce sujet.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

CBIP
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 (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; 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)

COMITÉ DE RÉDACTION

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 (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

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

Éditeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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

RISQUE AVEC L'ACIDE VALPROÏQUE ET D'AUTRES ANTIÉPILEPTIQUES PENDANT LA GROSSESSE

De nombreux antiépileptiques sont associés à un risque tératogène lorsqu'ils sont administrés en période de grossesse; il est pourtant souvent impossible d'interrompre le traitement antiépileptique en période de grossesse chez les femmes épileptiques. Seuls l'acide valproïque, la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne et le phénobarbital sont suffisamment documentés pour avoir une vision claire de leur risque tératogène. La plupart des données signalent de manière systématique que l'acide valproïque, plus que d'autres antiépileptiques, augmente le risque de malformations congénitales, et qu'il peut, chez l'enfant exposé in utero, avoir un impact négatif sur le fonctionnement cognitif et augmenter le risque de troubles du comportement. En ce qui concerne les anti-épileptiques plus récents, davantage de données s'avèrent nécessaires pour avoir une vision claire de leur risque tératogène.

Chez les *femmes en âge de procréer sans désir de grossesse*, une contraception efficace est recommandée, en tenant compte des interactions potentielles. Chez les *femmes en âge de procréer 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; l'acide valproïque ne peut être utilisé que lorsque d'autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.

Chez les femmes épileptiques, traitées ou non, l'issue de la grossesse est moins favorable que dans la population générale. On observe une plus grande incidence d'enfants mort-nés, de fausses couches, de naissances prématurées, de faible poids à la naissance et de malformations congénitales. Les facteurs à l'origine de cette issue moins favorable sont complexes, et pourraient être liés à la maladie elle-même, à la fréquence des crises épileptiques pendant la grossesse, au contexte socio-économique et aux antiépileptiques, probablement le facteur le plus important. En effet, de nombreux antiépileptiques sont associés à un risque tératogène. Pourtant, il est souvent nécessaire de poursuivre le traitement antiépileptique chez les femmes épileptiques, et le risque térato-

gène doit être mis en balance avec le risque que représente pour le fœtus l'apparition de crises épileptiques chez la mère¹. Le présent article propose une mise à jour, en complément des Folia d'avril 2002 et de décembre 2006, concernant la tératogénicité des anti-épileptiques, avec une attention particulière pour l'acide valproïque. En ce qui concerne la réévaluation européenne récente du risque de l'acide valproïque pendant la grossesse, voir Folia de décembre 2014.

Limites des données disponibles

Les données concernant l'usage de médicaments en période de grossesse proviennent principalement d'études réalisées chez l'animal et d'études cliniques observationnelles (étude

1 Bien qu'une crise généralisée unique, n'a généralement en soi pas de conséquences cliniques pour l'enfant, des traumatismes liés à la crise sont possibles (chutes, accident ...). Par ailleurs, un état de mal convulsif peut avoir de graves conséquences pour la mère et l'enfant, le taux de mortalité fœtale étant de 50 %.

de cas, études de cohorte, études cas-témoins, registres de grossesse²), avec les limites méthodologiques qui leur sont inhérentes. Les études chez l'animal permettent de comprendre entre autres le mécanisme de toxicité, mais les résultats ne peuvent être extrapolés à l'homme que de manière très limitée. Dans les études observationnelles, des biais et des variables confondantes (telles que des antécédents familiaux de malformations congénitales, le type d'épilepsie, le comportement tabagique ou la consommation d'alcool, une comorbidité) sont possibles, et il est de ce fait difficile de déterminer s'il existe un lien causal entre un médicament et un effet tératogène. Les registres de grossesse constituent une source d'information importante, mais ils ont l'inconvénient qu'il n'existe souvent pas de groupe contrôle et qu'ils sont difficilement comparables entre eux en raison de différences méthodologiques, p.ex. en ce qui concerne le recrutement des femmes, la définition de « malformation congénitale majeure » ou l'âge de l'enfant auquel la malformation a été diagnostiquée.

Malformations congénitales majeures

- Il est admis que le risque de base d'avoir un enfant atteint d'une malformation congénitale majeure, c'est-à-dire en dehors de la prise de médicaments pendant la grossesse, est de 2 à 4 % des enfants nés vivants lorsque les mesures sont faites juste après la naissance; ce pourcentage est plus élevé lorsqu'il est mesuré plus tardivement, étant donné que certaines malformations ne sont pas détectables au moment de la naissance.

- Il n'est pas clair si l'épilepsie en soi augmente le risque de malformations congénitales majeures; si ce risque existe, on estime qu'il est très faible.

- Le risque de malformations congénitales majeures chez les femmes prenant des antiépileptiques est estimé entre 6 à 12%. Les malformations associées à différents antiépileptiques sont des malformations cardiaques, des anomalies au niveau du tube neural, des malformations urogénitales, des malformations craniofaciales et une fente labio-palatine.

- A l'heure actuelle, seuls l'acide valproïque, la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne et le phénobarbital sont suffisamment documentés pour avoir une vision de leur risque tératogène. Les données révèlent de manière cohérente que lors de l'exposition in utero durant le 1^{er} trimestre de la grossesse, l'acide valproïque induit probablement plus qu'avec les autres antiépileptiques, des malformations congénitales majeures. Dans six études basées sur différents registres de grossesse, les fréquences de malformations congénitales majeures suivantes sont rapportées:

- acide valproïque: 5 à 11 %
- phénobarbital: 6 à 7 %
- phénytoïne: 3 à 7 %
- carbamazépine: 2 à 6 %
- lamotrigine: 2 à 3 %

- Le risque de malformations congénitales majeures est probablement dose-dépendant. Voici ce qui ressort des données provenant du registre de grossesse de l'EURAP (voir note 2 en bas de page) concernant le risque de malformations congénitales majeures

2 L'initiative des registres de grossesse a été lancée il y a 10 à 20 ans, dans le but d'assurer un suivi prospectif de grands nombres de femmes enceintes épileptiques ou de femmes enceintes sous antiépileptiques (en raison d'épilepsie ou d'autres indications), sur le critère d'évaluation de la grossesse. Quelques exemples : le *UK Epilepsy and Pregnancy Register*, le *North American AED Pregnancy Register (NAAPR)*, le *European and International Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy (EURAP)*.

associé à la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital et l'acide valproïque.

- La fréquence des malformations était la plus élevée avec:
 - l'acide valproïque ≥ 700 mg p.j.
 - le phénobarbital ≥ 150 mg p.j.
 - la carbamazépine ≥ 1 g p.j.
- La fréquence des malformations était la plus faible avec:
 - la lamotrigine < 300 mg p.j.
 - la carbamazépine < 400 mg p.j.

- En ce qui concerne les antiépileptiques plus récents, il est admis que, de manière générale, les données sont trop limitées pour pouvoir tirer des conclusions fondées sur leur risque tératogène. Pour le topiramate, une faible augmentation du risque de fente labio-palatine et d'hypospadie a été suggérée sur base de données chez l'homme. Le lévétiracétam est proposé dans quelques sources comme étant sûr; les données chez l'homme ne révèlent en effet pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures, mais les données sont trop limitées pour permettre une évaluation adéquate du risque et certaines données indiquent un retard de croissance in utero.

- Un traitement associant plusieurs antiépileptiques (en particulier en cas d'association avec l'acide valproïque) augmente probablement davantage le risque de malformations congénitales qu'une monothérapie.

Anomalies fonctionnelles et troubles du comportement et du développement

- Alors que la période cruciale pour les malformations congénitales structurales d'origine médicamenteuse se limite au premier

trimestre de grossesse, la période de risque concernant les anomalies fonctionnelles et les troubles du comportement et du développement est moins claire, et pourrait concerner toute la durée de la grossesse.

- Certaines données indiquent que l'exposition in utero à certains antiépileptiques a un impact négatif sur le fonctionnement cognitif à long terme et sur le développement de troubles du comportement. Ceci a été rapporté surtout avec l'acide valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne; le risque semble être le plus important avec l'acide valproïque.

- Dans une étude prospective récente³, le QI à l'âge de 6 ans était plus faible chez les enfants dont la mère avait pris pendant la grossesse de l'acide valproïque à raison de ≥ 1 g par jour que chez les enfants dont la mère avait pris pendant la grossesse de l'acide valproïque < 1 g par jour, de la lamotrigine, de la carbamazépine ou de la phénytoïne: QI moyen: 94 versus 104 à 107, selon l'antiépileptique.

- Dans une autre étude récente, on a constaté une incidence accrue de troubles de type autistique chez les enfants dont la mère avait pris pendant la grossesse de l'acide valproïque par rapport aux enfants dont la mère n'avait pas pris d'acide valproïque⁴: 4,42 % contre 1,53 % (Risque Relatif ou RR: 2,9; IC à 95 % 1,7 à 4,9). Pour l'autisme, ces chiffres s'élevaient à 2,5 % versus 0,48 % (RR: 5,2; IC à 95 % 2,7 à 10). L'étude ne révélait pas d'augmentation statistiquement significative du risque avec les autres antiépileptiques étudiés: carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, clonazéпам.

Il convient de souligner que les données concernant l'effet des antiépileptiques sur

3 Etude non contrôlée menée chez 224 enfants, dont les mères ont été recrutées parmi 25 centres spécialisés dans l'épilepsie au Royaume-uni et aux Etats-Unis.

4 La cohorte concernait des enfants nés au Danemark entre 1996 et 2006: ± 655.000 enfants non exposés et 508 enfants exposés à l'acide valproïque. Âge moyen des enfants à la fin de la période de suivi: 8,8 ans (entre 4 et 14 ans).

le fonctionnement cognitif et le développement de troubles du comportement sont limitées, voire absentes pour bon nombre d'antiépileptiques. Bien que ces études, en raison de leurs caractéristiques méthodologiques, ne permettent pas de tirer des conclusions définitives, les résultats concernant l'acide valproïque doivent certainement inciter à la prudence.

Quelques commentaires

Femmes en âge de procréer sans désir de grossesse
Chez les femmes prenant des antiépileptiques et n'ayant pas de désir de grossesse, il est conseillé d'instaurer une contraception efficace, en tenant compte d'un certain nombre d'interactions importantes.

- La carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs puissants du CYP3A4, ce qui peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs. Chez les femmes traitées par ces antiépileptiques, il est recommandé de passer à une méthode contraceptive qui ne soit pas influencée par des inducteurs enzymatiques (dispositif intra-utérin cuivré, DIU à base de lévonorgestrel ou piqûre contraceptive); si l'on opte néanmoins pour un contraceptif estroprogestatif, il est recommandé d'utiliser une préparation contenant au moins 50 µg d'éthinylestradiol (max. 70 µg en prenant deux comprimés de 35 µg) et de prendre la préparation en continu pendant trois cycles environ, puis d'instaurer une période sans contraceptif pendant 4 jours.⁵

- Les concentrations plasmatiques de lamotrigine peuvent être diminuées par les contraceptifs oraux et par les inducteurs enzymatiques tels la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone et la rifampicine.

Femmes en âge de procréer ayant un désir de grossesse
- Chez les femmes ayant un désir de grossesse, il convient d'évaluer le traitement antiépileptique déjà avant la conception. Il est important de discuter des risques avec la patiente. Chez beaucoup de femmes, un traitement antiépileptique restera nécessaire en période de grossesse.

- Dans la mesure du possible, le traitement se fera avec un seul antiépileptique, et ce à la plus faible dose possible.

- Les données actuelles indiquent que, par rapport à l'acide valproïque, le risque tératogène est plus faible avec la lamotrigine à faible dose (< 300 mg p.j.) et la carbamazépine à faible dose (< 400 mg p.j.). L'acide valproïque ne doit être utilisé que lorsque d'autres traitements s'avèrent inefficaces ou sont mal tolérés, et des doses ≥ 1 g par jour sont certainement à éviter. Lorsque le traitement par l'acide valproïque ne peut pas être interrompu, il est conseillé dans plusieurs sources d'éviter les pics de concentration en répartissant la dose quotidienne sur plusieurs prises, ou en utilisant une préparation à libération prolongée, mais cet avis est peu étayé et n'est pas toujours unanime.

- En période de grossesse, la clairance de certains antiépileptiques augmente, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques; ceci a été décrit en particulier avec la lamotrigine, la phénytoïne et la carbamazépine, mais également avec le lévétiracétam et l'oxcarbazépine. On ne dispose pas de données concernant l'acide valproïque, le phénobarbital, la primidone et l'éthosuximide. Un monitoring des concentrations plasmatiques, avec adaptation éventuelle de la dose, peut s'avérer utile. Si la dose de l'antiépileptique a été augmentée, il convient de la diminuer dans les deux semaines suivant l'accouchement, afin d'éviter une intoxication.

⁵ Stockley's Drug Interactions (version électronique)

- De même chez les femmes prenant des antiépileptiques dans le cadre d'autres indications telles que le trouble bipolaire, la migraine ou les douleurs neuropathiques⁶, il convient en cas de désir de grossesse, de réévaluer le rapport bénéfice/risque. Dans le cadre de la prévention de la migraine, le topiramate est contre-indiqué chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer ne prenant pas de contraceptifs. L'acide valproïque, qui est parfois utilisé *off-label* dans la prévention de la migraine, est contre-indiqué chez ces femmes [voir Folia de décembre 2014].

- Il est généralement admis que l'administration d'acide folique aux alentours de la conception (8 semaines avant la conception et jusqu'à 8 semaines au moins après la concep-

tion) diminue le risque de malformations au niveau du tube neural. Bien qu'il existe peu de données chez les femmes sous antiépileptiques documentant l'effet de l'acide folique sur le risque de malformations au niveau du tube neural induit par l'antiépileptique, et la dose optimale d'acide folique, on recommande en général des suppléments de 4 à 5 mg par jour chez ces femmes. En cas de traitement par des antiépileptiques, un diagnostic prénatal (échographie, détermination de l'alpha-fœtoprotéine aux environs de la 16^e semaine, amniocentèse éventuelle) est recommandé.

Note

La liste des références peut être consultée sur www.cbip.be

⁶ Autres indications mentionnées dans le RCP:

- douleurs neuropathiques: carbamazépine, gabapentine, prégabaline;
- trouble bipolaire: carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque;
- prévention de la migraine: topiramate;
- anxiété généralisée: prégabaline.

Informations récentes février 2015

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

Anoro▼ (chapitre 4.1.3.2.) est une association fixe d'**uméclidinium bromure** (un nouvel anticholinergique à longue durée d'action) et de **vilantérol** (un β_2 -mimétique à longue durée d'action; voir 4.1.1.) qui est proposée en inhalation dans le traitement d'entretien de la BPCO. L'association d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action et d'un anticholinergique à longue durée d'action ne se justifie que lorsqu'une de ces deux composantes n'est pas suffisamment efficace. Les effets indésirables sont ceux des deux composantes. Comme les autres anticholi-

nergiques inhalés, l'uméclidinium expose à des effets indésirables anticholinergiques (voir 4.1.2.), et la prudence s'impose chez les patients atteints d'une affection cardiovasculaire instable ou d'un glaucome à angle fermé. Il n'est pas prouvé que l'association uméclidinium + vilantérol apporte une plus-value par rapport aux autres associations de bronchodilatateurs à longue durée d'action.¹

- La spécialité **Pre-Par**® à base de **rito-drine**, un β_2 -mimétique qui était utilisé comme tocolytique, a été retirée du marché en janvier 2015.

¹ *Pharma Selecta* 2014; 30:62-4; *Australian Prescriber First published online* 19 décembre 2014

PÉNURIE POSSIBLE D'APPROVISIONNEMENT DES VACCINS CONTRE L'HÉPATITE A HAVRIX® ET HAVRIX JUNIOR®

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 20/01/15]

La firme GSK prévoit en Belgique une réduction de la disponibilité des vaccins contre l'hépatite A (Havrix® et Havrix Junior®) jusqu'à un tiers de la quantité normale, et un retour à l'approvisionnement normal n'est prévu que pour fin 2015-début 2016. Il en va de même pour Havrix® de la firme Impexco.

Suite à cela, le Conseil Supérieur de la Santé a publié un avis concernant l'utilisation la plus efficace des vaccins Havrix® et Havrix Junior® encore disponibles, et l'utilisation d'autres vaccins contre l'hépa-

tite A ou des vaccins combinés actifs contre l'hépatite A¹. Ainsi, il peut être décidé par exemple de n'administrer provisoirement que la première dose du vaccin (une dose confère déjà plusieurs années de protection) et de terminer le schéma de vaccination lorsque l'approvisionnement sera à nouveau normalisé. Le Conseil Supérieur de la Santé ajoute également entre autres que les différents vaccins contre l'hépatite A peuvent être interchangeables sans problème (c.-à-d. Havrix® interchangeable avec Vaqta®, et Havrix Junior® avec Vaqta Junior®).

1 Recommandations concernant le risque de pénurie de vaccins contre l'hépatite A. Conseil Supérieur de la Santé, avis n° 9260, via www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19100366.pdf; voir aussi communiqué de l'AFMPS du 12/01/15 (via www.afmps.be)

AVIS FAVORABLE DE L'EMA CONCERNANT L'UTILISATION DU LIRAGLUTIDE DANS L'OBÉSITÉ

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 06/02/15]

L'agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) a rendu un avis favorable concernant un nouveau médicament à base de liraglutide (Saxenda®) proposé dans la prise en charge de l'obésité et du surpoids; ce médicament n'est pas encore enregistré (la Commission européenne doit encore donner son approbation), ni commercialisé en Belgique. Ce médicament a suscité récemment beaucoup d'intérêt dans la presse. Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) qui est déjà commercialisé (sous le nom de spécialité Victoza®) pour le traitement du diabète de type 2. Les deux

spécialités sont administrées en une injection sous-cutanée par jour, mais la dose recommandée de Saxenda® (3 mg par jour) est supérieure à celle de Victoza® (0,6 à 1,8 mg par jour). Saxenda® est proposé, en complément à des mesures diététiques et à une activité physique, pour des adultes avec un IMC ≥ 30 kg/m², ou avec un IMC ≥ 27 kg/m² associé à d'autres facteurs de risque tels qu'un diabète de type 2, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie ou des apnées obstructives du sommeil. Dans les études cliniques, une diminution de poids un peu plus marquée (d'environ 4%) a été constatée avec le

liraglutide par rapport au placebo après un an; les effets à long terme du liraglutide ne sont pas connus, et comme pour les autres médicaments utilisés dans l'obésité, une reprise de poids à l'arrêt du traitement est à craindre. Les effets indésirables du liraglutide consistent principalement en des troubles gastro-intestinaux, surtout des nausées; des effets indésirables plus graves tels qu'une pancréatite aiguë et des troubles thyroïdiens ont également été rapportés. Comme pour

les autres médicaments contre l'obésité, on ne dispose pas de données quant à un effet à long terme sur la mortalité et la morbidité. La place du liraglutide dans la prise en charge de l'obésité paraît donc limitée.

Plus d'informations sur www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/01/WC500180857.pdf www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427913.htm

Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2015

L'édition 2015 du Répertoire Commenté des Médicaments sera bientôt distribuée. Cette version imprimée reprend les spécialités commercialisées en Belgique au 1^{er} janvier 2015. Dans la version électronique du Répertoire sur notre site Web (www.cbip.be), les textes introductifs ont déjà été adaptés comme dans la version imprimée de 2015; les spécialités mentionnées sur le site Web et dans les nouvelles applications pour tablettes et smartphones sont mises à jour mensuellement. Une version PDF de l'édition 2015 du Répertoire est disponible sur www.cbip.be > Télécharger > RCM-Archive. Les applications pour tablettes et smartphones peuvent être téléchargées gratuitement via *App Store* ou *Google Play Store* (recherche par « cbip » ou « répertoire des médicaments »).

- Comme chaque année, **les textes introductifs de tous les chapitres** ont été mis à jour, notamment grâce à la collaboration de nombreux experts. Ces textes introductifs visent à positionner les médicaments, avec leurs avantages et inconvénients. Ils donnent un aperçu de l'état des connaissances actuelles en pharmacothérapie, sans en donner tous les détails possibles. En ce

qui concerne les informations sur les effets indésirables et les interactions, ou sur l'utilisation en période de grossesse et d'allaitement, il n'est pas toujours facile de sélectionner les informations pertinentes du point de vue clinique, d'autant plus que les sources faisant autorité ne sont pas toujours unanimes. Vous retrouverez plus d'explications sur l'objectif et le contenu des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction (voir Intro.2).

- **Les changements importants dans l'édition 2015 sont les suivants:**

- La **rubrique "Contre-indications"** a été revue systématiquement. Le *British National Formulary* a été utilisé comme source principale, avec des informations complémentaires éventuelles provenant du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et d'autres sources telles que *Farmacotherapeutisch Kompas* et *Martindale*.

- La **rubrique "Interactions"** a été revue systématiquement. Une plus grande attention a été accordée aux interactions pharmacodynamiques, pour lesquelles *Stockley's Drug Interactions* a été utilisé comme source principale. Les interactions pharmacocinétiques sur base de l'iso-enzyme CYP du cytochrome

P450 et de la glycoprotéine P (P-gp) ont été revues selon une méthodologie standardisée (voir Intro.2. dans le Répertoire).

- Les **dispositifs intra-utérins cuivrés** sont à présent également mentionnés dans le Répertoire: voir chapitre 6.2.3.

- Un nouveau sous-chapitre “**10.14. Médicaments utilisés dans la sclérose en plaques**” a été ajouté.

- **Le chapitre 15.10. Pansements actifs** a été retravaillé, avec l’introduction de l’instrument d’observation de la plaie “TIME” (T=*Tissue viability*; I=*Infection*; M=*Moisture imbalance*; E=*Edge of the wound*). Le TIME

permet l’évaluation de la plaie et aide à déterminer quelle sera la prise en charge. Ceci s’est fait grâce à l’avis des experts du *EduWond UZGent* (www.augent.be/eduwond).

- Dans le chapitre “**18.2. Anesthésie locale**” figurent dorénavant également les **anesthésiques locaux pour usage en dentisterie**, à la demande de plusieurs dentistes: il s’agit aussi bien des préparations pour application au niveau des muqueuses que des préparations injectables.

Errata

- Dans les « informations récentes » d’octobre 2014, publiées dans les Folia de novembre 2014, il est mentionné pour **l’association fixe de glycopyrronium et d’indacatérol (Breezhaler®)**: « Il n’est pas prouvé que le glycopyrronium et l’indacatérol apportent une plus-value par rapport à d’autres bronchodilatateurs à longue durée d’action. » Cette phrase peut donner lieu à des interprétations erronées et est modifiée comme suit: « Il n’est pas prouvé que l’efficacité de n’importe quelle association d’un β_2 -mimétique à longue durée d’action et d’un anticholinergique à longue durée d’action (en association fixe ou administrés séparément) varie entre elles. Associer un anticholinergique à longue durée d’action à un β_2 -mimétique à longue durée d’action, offre, par rapport à un seul bronchodilatateur à longue durée d’action, un bénéfice limité sur certains paramètres, mais l’impact clinique n’est pas clair. »

- Dans les “Informations récentes” de décembre 2014, publiées dans les Folia

de janvier 2015, il a été mentionné par erreur que les “infections des voies respiratoires” sont un effet indésirable de la **canagliflozine (Invokana®)**. Le texte correct est le suivant: “Les principaux effets indésirables de la canagliflozine consistent en des infections urinaires, des candidoses vulvo-vaginales, des troubles gastro-intestinaux, une polyurie avec un risque de déshydratation et d’hypotension, ce qui incite à la prudence, surtout chez les personnes âgées.”

- Dans l’article « Teneur en sodium des médicaments », publié dans les Folia de novembre 2014, une faute s’est glissée dans le tableau sur notre site Web. La spécialité **Steovit 1000/880®** contient 69 mg de sodium par comprimé (quantité équivalente en NaCl: 176 mg/comprimé) [et non resp. 138 mg Na et 352 mg NaCl]. Le fait que la quantité de sodium par comprimé effervescent ne soit pas mentionnée dans tous les Résumés des Caractéristiques du Produit constitue une lacune.

DOCUMENTS COMPLÉMENTAIRES CONCERNANT LE BON USAGE DES MÉDICAMENTS SUR LE SITE WEB DE L'AFMPS

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 20/01/15]

Lorsqu'un nouveau médicament est autorisé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), un plan de gestion des risques (*Risk Management Plan* ou RMP) est approuvé. Dans le RMP, on décrit entre autres les aspects connus et inconnus des risques liés au médicament, comment utiliser de manière sûre le médicament, quelles activités de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* ou RMA) sont nécessaires pour garantir un usage aussi sûr que possible, et quelles démarches sont prévues pour détecter de nouveaux risques¹.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice constituent pour tous les médicaments une partie obligatoire des activités de minimisation des risques.

Pour certains médicaments, des activités de minimisation des risques supplémentaires sont toutefois exigées. Il peut s'agir entre autres de matériel éducatif et de brochures

destinés au professionnel de la santé et/ou au patient. À titre d'exemple, citons les documents décrivant les conditions (entre autres en matière de contraception) de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne, un médicament tératogène (Roaccutane® et génériques), aux femmes en âge de procréer. Un autre exemple est celui des documents donnant des informations sur la façon de suivre les enfants ou les adolescents traités par le méthylphénidate (Rilatine® et génériques) ou l'atomoxétine (Strattera®) dans le cadre de l'ADHD.

Le matériel éducatif et les brochures des médicaments requérant de telles mesures complémentaires de minimisation des risques sont désormais publiés sur le site Web de l'AFMPS². Les professionnels de la santé ne recevront donc plus systématiquement les documents, mais ils seront prévenus par lettre ou par e-mail, et seront orientés vers le site Web de l'AFMPS où les documents peuvent être téléchargés.

1 Plus d'informations concernant le RMP sur www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/ ou sur www.ema.europa.eu > *Human regulatory* > *Pharmacovigilance* > *Risk-Management Plans*

2 Voir communiqué du 09/01/15 sur le site Web de l'AFMPS (www.afmps.be); lien direct vers le matériel éducatif et les brochures: www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma/

