

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Juillet - août 2016  
Volume 43  
Numéro 7

---

Prophylaxie et traitement des  
nausées et vomissements  
postopératoires

> **p. 55**

---

Grossesse et allaitement: la place  
des médicaments dans le sevrage  
tabagique

> **p. 57**

---

Influenza 2016 – 2017

> **p. 59**

---

Informations récentes juin 2016:  
clévidipine, estrogènes conjugués  
+ bazédoxifène, liraglutide,  
sufentanil sublingual, éliglustat,  
hydrochlorothiazide + triamtérène,  
bénazépril, fusafungine

> **p. 61**

---

Pharmacovigilance: alopecie et  
médicaments

> **p. 63**

**À PARTIR DE 2017:  
PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER**

> Inscription pour la version électronique sur [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

Bureau de dépôt:  
8400 Oostende Mail  
P209156

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Il ne fait aucun doute que le tabagisme est nocif pour la santé, et c'est encore plus vrai en cas de grossesse. Pour arrêter de fumer, on utilise parfois des médicaments, mais la question se pose de savoir si leur usage est sûr pendant la grossesse et l'allaitement. Ce numéro des Folia donne un aperçu de la place et du profil d'innocuité des médicaments utilisés dans le sevrage tabagique en période de grossesse et d'allaitement.

Outre les vaccins trivalents inactivés classiques utilisés depuis des années, un vaccin tétravalent est également à nouveau disponible cette année pour la vaccination contre la grippe. Par rapport aux vaccins trivalents, le vaccin tétravalent contient une composante supplémentaire contre l'influenza de type B. Dans ce numéro vous trouverez quelques considérations pouvant aider à faire un choix, et des explications sur ce qui a changé par rapport à la dernière saison grippale. On y mentionne aussi la place limitée des inhibiteurs de la neuraminidase dans la grippe, sur base des données publiées à ce sujet cette dernière année.

L'alopecie ne constitue pas en soi une affection à risque élevé mais elle peut avoir un impact psychologique très important. C'est pourquoi ce numéro des Folia aborde le rôle joué par certains médicaments dans l'alopecie.

**VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)**

### ADRESSES DE CORRESPONDANCE

#### Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)  
CBIP  
c/o Campus Heymans - Blok B, 1<sup>er</sup> étage  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be)

#### Administration et problèmes techniques

CBIP  
c/o Agence Fédérale des Médicaments et  
des Produits de Santé (AFMPS)  
Eurostation, bloc II, 8<sup>ème</sup> étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:  
[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités  
reprises dans le Répertoire Commenté des  
Médicaments)  
[administration@cbip.be](mailto: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](mailto: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), H. Marsily, 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)

Editeur responsable:  
T. CHRISTIAENS  
Nekkersberglaan 31  
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-  
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises  
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne  
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales  
ou publicitaires.

## PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES

En période postopératoire, des nausées et vomissements surviennent fréquemment. Des antagonistes 5HT<sub>3</sub>, des corticostéroïdes, le métoclopramide ou le dropéridol à faible dose sont souvent administrés à titre préventif, que ce soit ou non en association. Le traitement des nausées et vomissements postopératoires n'a pas fait l'objet d'une évaluation approfondie.

- Cet article est une mise à jour de l'article des Folia de mars 2003. Depuis lors, de nouveaux médicaments ont été commercialisés (aprépitant) et d'autres médicaments sont devenus beaucoup plus accessibles (généralistes des antagonistes 5HT<sub>3</sub>).

- Les nausées et vomissements en période postopératoire (*postoperative nausea and vomiting* of PONV) surviennent fréquemment: en l'absence de prophylaxie, des PONV surviennent dans environ 30 % des opérations sous anesthésie générale. Les nausées et vomissements ne sont pas seulement préjudiciables pour le patient mais peuvent également mener à des complications telles une réouverture de la plaie, un saignement et une aspiration.

- L'étiologie des PONV n'est pas bien connue et tant des facteurs liés au patient (entre autres sexe féminin, non-fumeurs) qu'à l'anesthésie (entre autres anesthésiques gazeux, opiacés en postopératoire) peuvent augmenter le risque de PONV.

### 1. Prophylaxie des nausées et vomissements postopératoires

- On ne sait pas clairement quelle est la prise en charge à privilégier: une prophylaxie ciblée chez les patients ayant un risque élevé de PONV (calculé sur base de modèles de scores) ou une prophylaxie systématique chez tous les patients.

- Différentes classes de médicaments agissant sur différents récepteurs sont utilisées en prévention des PONV. Divers antiémétiques se sont révélés plus efficaces qu'un placebo dans la prévention de PONV: les antiémétiques

en monothérapie font diminuer le risque relatif de PONV d'environ 25 %. L'efficacité de la prophylaxie augmente en cas d'utilisation de plusieurs antiémétiques ayant des mécanismes d'action différents.

- Le moment de l'administration et la posologie (voir les RCP des différents produits) relèvent de l'expertise de l'anesthésiste et sortent du cadre de cet article.

#### • Antagonistes 5HT<sub>3</sub>

Les formes intraveineuses de granisétron, d'ondansétron et de tropisétron, ainsi que la forme orale d'ondansétron sont enregistrées pour la prévention des PONV. L'ondansétron est le médicament qui a été le mieux étudié; il existe peu d'études comparatives entre les différents antagonistes 5HT<sub>3</sub>. Des céphalées et une constipation sont des effets indésirables possibles; avec l'ondansétron surtout, il existe un risque avéré d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, notamment lors de l'administration intraveineuse de doses élevées.

#### • Corticostéroïdes

La dexaméthasone par voie intraveineuse en monothérapie est efficace dans la prévention des PONV, mais elle est généralement administrée en association avec d'autres antiémétiques. Des effets indésirables (le plus fréquemment, hyperglycémies) apparaissent rarement lors d'un tel traitement de courte durée.

#### • Antagonistes de la dopamine

Le dropéridol (un antipsychotique) et le métoclopramide (un gastroprocinétique apparenté aux antipsychotiques) sont les médicaments le mieux étudiés de cette classe.

- Le dropéridol par voie intraveineuse est aussi efficace que l'ondansétron et la dexaméthasone. Le principal effet indésirable est une sédation. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés avec des doses élevées; il est dès lors conseillé de n'utiliser que des faibles doses (maximum 1,25 mg).

- Le métoclopramide par voie intraveineuse en monothérapie ne semble pas efficace dans la prévention des PONV; l'association de métoclopramide i.v. et de dexaméthasone i.v. semble plus efficace que la dexaméthasone i.v. seule. Le métoclopramide par voie intraveineuse peut provoquer une bradycardie sévère.

#### • Anticholinergiques

La scopolamine sous forme d'un système transdermique est efficace, mais cette forme n'est toutefois pas disponible en Belgique; les autres voies d'administration n'ont été que très peu étudiées. Les autres anticholinergiques ne sont pas utilisés en prévention des PONV.

#### • Antihistaminiques H<sub>1</sub>

Certains antihistaminiques en administration intraveineuse tels la prométhazine ou le diménhydrinate se sont révélés efficaces, mais ces formes intraveineuses ne sont pas disponibles en Belgique.

#### • Antagonistes NK<sub>1</sub>

L'aprépitant par voie orale à raison de 40 mg est efficace en prévention des PONV. Ce médicament a été moins étudié que les antagonistes 5HT<sub>3</sub> et est beaucoup plus onéreux que d'autres antiémétiques. Le dosage à 40 mg n'est pas disponible en Belgique. Les dosages à 80 et 125 mg, tout comme le fosaprépitant, ont comme seule indication les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie émétogène.

#### • Associations

La prophylaxie par des associations d'antiémétiques agissant sur différents récepteurs

est plus efficace que la prophylaxie par un antiémétique en monothérapie. Diverses associations d'antiémétiques sont utilisées, généralement à faibles doses, pour réduire le risque d'effets indésirables. L'association d'ondansétron avec le dropéridol ou avec la dexaméthasone a été la mieux étudiée.

#### 2. Traitement des nausées et vomissements postopératoires

- Le traitement des PONV n'a fait l'objet que de peu d'études. Selon les directives, un antagoniste 5HT<sub>3</sub> est indiqué si le patient n'a pas bénéficié d'un traitement prophylactique, et un traitement par un médicament d'une autre classe pharmacologique que celle utilisée pour la prophylaxie est indiqué en cas d'échec de la prophylaxie.

- Le traitement des patients chez lesquels des nausées et vomissements ne surviennent qu'après la sortie de l'hôpital, par exemple après une chirurgie ambulatoire, n'a pas fait l'objet d'études.

#### Quelques références

- Gan T.J. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118:85-113 (doi: 10.1213/ANE.0000000000000002)

- Carlisle J, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004125. (doi: 10.1002/14651858.CD004125.pub2.)

- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Richtlijn postoperatieve pijn 2012.

- Melton M, Klein, S, Gan T. Management of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 2011;24:612-19.

## GROSSESSE ET ALLAITEMENT: LA PLACE DES MÉDICAMENTS DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE

Dans le cadre d'un sevrage tabagique pendant la grossesse, il est préférable d'appliquer des mesures non médicamenteuses. Cependant, étant donné l'importance de l'arrêt tabagique chez la femme enceinte, il est parfois nécessaire d'y associer un traitement médicamenteux. Dans ce cas, la substitution nicotinique constitue le traitement de premier choix. La varénicline et la bupropione ne sont pas à conseiller, vu leur rapport bénéfice/risque moins favorable. Étant donné le faible recul sur l'innocuité de la cigarette électronique, son utilisation chez les femmes enceintes n'est pas à recommander.

Pendant l'allaitement, l'effet d'une exposition à la nicotine, la varénicline ou la bupropione sur l'enfant allaité n'est pas connu. L'utilisation des cigarettes électroniques pendant l'allaitement n'est pas à recommander.

### GROSSESSE

La grossesse est un évènement qui peut motiver une femme à arrêter de fumer. Le tabagisme maternel entraîne de nombreux risques, tant pour la femme enceinte (risque accru de grossesse ectopique, de décollement placentaire, de *placenta previa*, d'avortement spontané, de rupture prématurée des membranes,...) que pour l'enfant à naître (risque accru de faible poids de naissance, de mortalité périnatale, de mort subite du nourrisson, de troubles respiratoires et du comportement chez l'enfant,...).

Des mesures non médicamenteuses, c'est-à-dire une prise en charge psychologique telle la thérapie cognitivo-comportementale, constituent le traitement de premier choix pendant la grossesse. De nombreuses études démontrent l'efficacité de ce type de traitement. Lorsque cette prise en charge non médicamenteuse s'avère insuffisante ou que la dépendance est élevée, on peut y associer un traitement de substitution nicotinique. Un encadrement spécifique par un tabacologue doit être envisagé. Un remboursement majoré des consultations est prévu pour les femmes enceintes.

### Substitution nicotinique

Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, la substitution nicotinique constitue le premier choix pendant la grossesse.

Elle est utilisée pour prévenir l'apparition des symptômes de sevrage liés à la dépendance physique et qui exposent à un risque de rechute.

#### *Efficacité*

L'efficacité des substituts nicotiniques dans le sevrage tabagique au cours d'une grossesse reste assez controversée. Il existe peu d'études à ce sujet. En dehors de la grossesse, l'association d'une psychothérapie et d'une substitution nicotinique augmente les chances d'arrêt.

#### *Sécurité*

Des études animales ont montré un risque accru de malformations congénitales dues à la nicotine. Les résultats d'études menées à ce sujet chez des femmes enceintes montrent des divergences; ce risque n'est pas clairement établi et mériterait des recherches supplémentaires. Par mesure de précaution, comme pour tout autre médicament, le CBIP recommande d'éviter autant que possible l'utilisation des substituts nicotiniques pendant le premier trimestre de la grossesse. La nicotine a un effet vasoconstricteur, avec des répercussions possibles sur le développement fœtal. Elle peut également provoquer des troubles cardiovasculaires chez le fœtus

(modifications du rythme cardiaque) et chez la femme enceinte (tachycardie, hypertension artérielle). Les substituts nicotiques utilisés jusqu'à la période d'accouchement pourraient induire un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Bien que l'utilisation de nicotine présente des risques, il faut garder à l'esprit que la poursuite du tabagisme est plus nocive que l'utilisation de substituts nicotiques pendant la grossesse. Il faut cependant éviter que la femme enceinte continue à fumer tout en utilisant un substitut nicotinique.

Les formes à libération discontinuée (gommes à mâcher, comprimés à sucer, spray buccal, solution pour inhalation) sont à préférer aux dispositifs transdermiques (patchs) qui, vu leur profil pharmacocinétique, exposent le fœtus à une plus grande quantité totale de nicotine. Etant donné que les formes orales peuvent induire des nausées, on peut tout de même opter pour l'utilisation du patch chez les femmes enceintes qui présentent déjà des nausées ou des vomissements. On conseillera cependant d'enlever le patch au coucher afin de diminuer l'impregnation fœtale.

## **Varénicline et bupropione**

### *Efficacité*

Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées sur l'efficacité de la varénicline et de la bupropione chez la femme enceinte et les données provenant des études observationnelles disponibles sur l'utilisation de ces molécules pendant la grossesse ne permettent pas de fournir des preuves solides sur leur efficacité.

### *Sécurité*

Dans les études menées chez l'animal, la varénicline n'a pas d'effet tératogène, tandis que certains effets toxiques ont été décrits avec la bupropione. Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées sur la sécurité d'uti-

lisation de la varénicline et de la bupropione chez la femme enceinte. Pour la bupropione, les études observationnelles disponibles ne permettent pas de fournir des preuves solides sur sa sécurité d'utilisation. La bupropione, comme tout antidépresseur, est à déconseiller pendant la grossesse. Un syndrome de sevrage peut survenir chez les nouveau-nés exposés à la bupropione en fin de grossesse. Selon *La Revue Prescrire*, la varénicline et la bupropione présentent un rapport bénéfice/risque défavorable en dehors de la grossesse et sont donc à déconseiller pendant la grossesse. Selon l'ouvrage « *Drugs in pregnancy and lactation* » (Briggs), l'utilisation de ces molécules pendant la grossesse peut toutefois être envisagée, moyennant une information éclairée auprès de la femme enceinte sur leur profil de sécurité.

## **Cigarette électronique**

Etant donné le manque de recul sur la sécurité d'utilisation des cigarettes électroniques et le manque de connaissances sur leur composition, il est préférable d'éviter leur utilisation pendant la grossesse.

## **ALLAITEMENT**

### **Substitution nicotinique**

On manque de données sur l'utilisation des substituts nicotiques pendant l'allaitement. La nicotine est excrétée dans le lait maternel, mais le risque d'une exposition à la nicotine sur l'enfant allaité n'a pas été défini. Si une substitution nicotinique est nécessaire, les formes orales sont à préférer aux patchs. Elles doivent être prises juste après la tétée et il faut éviter d'en prendre pendant les deux heures précédant la tétée suivante.

### **Varénicline et bupropione**

Aucune donnée concernant l'excrétion de la varénicline dans le lait maternel n'est

disponible. La bupropione passe dans le lait maternel, mais l'effet de cette exposition sur l'enfant allaité n'est pas connu.

### **Cigarette électronique**

Etant donné le manque de recul sur la sécurité d'utilisation des cigarettes électroniques et le manque de connaissances sur leur composition, il est préférable d'éviter leur utilisation pendant l'allaitement.

### **Quelques références**

- *La Revue Prescrire* 2015;35:204-9
- *A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs GG et Freeman RR, 10<sup>ième</sup> édition), version électronique
- Leung LW et Davies GA. Smoking cessation strategies in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2015;37:791-7.
- *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 24; 3 (doi:10.1002/14651858.CD008286.pub3)
- *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 22; 12 (doi:10.1002/14651858.CD010078.pub2)

---

## **INFLUENZA 2016 - 2017**

### **1. Vaccins contre la grippe**

#### ***Composition et spécialités des vaccins antigrippaux 2016-2017***

Pour la saison grippale 2016-2017, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande la composition suivante.

##### *Vaccins antigrippaux trivalents:*

- A/California/7/2009 (H1N1) ou une souche apparentée;
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) ou une souche apparentée;
- B/Brisbane/60/2008 ou une souche apparentée (appelée « ligne B Victoria »).

##### *Vaccins antigrippaux tétravalents:*

En plus des trois composantes des vaccins trivalents

- B/Pukhet/3073/2013 ou une souche apparentée (appelée « ligne B-Yamagata »).

Les spécialités correspondant aux normes de l'OMS pour 2016-2017 sont les suivantes (situation au 01/06/16).

- Vaccins trivalents: Vaxigrip®, Influvac S®.
- Vaccin tétravalent: Alpharix Tetra®.

Les vaccins antigrippaux pour 2016-2017 sont tous des vaccins inactivés. Le vaccin vivant qui était disponible pour la saison

2015-2016 (Fluenz Tetra®) ne sera pas disponible pour la saison 2016-2017. Les vaccins antigrippaux pour la saison 2016-2017 seront mentionnés sur notre site Web au moment de la mise à jour d'août 2016. Lorsque le médecin mentionne sur la prescription « Vaccin contre la grippe » au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien peut délivrer soit un des vaccins trivalents soit le vaccin tétravalent.

#### ***Changements de composition par rapport à la saison grippale 2015-2016***

- Dans les *vaccins trivalents*, les composantes influenza A/H3N2 et influenza B ont changé. Pour la composante A/H3N2, la souche A/Switzerland/9715293/2013 est remplacée par la souche A/Hong Kong/4801/2014. Le changement en ce qui concerne la composante influenza-B (de la ligne B-Yamagata à la ligne B-Victoria) s'explique par le fait que, lors de la saison grippale 2015-2016, les virus de l'influenza de type B ayant circulé appartenaient surtout à la ligne Victoria [source pour la Belgique: ISP ([https://influenza.wiv-isp.be/fr/Documents/Influenza\\_2016\\_23.pdf](https://influenza.wiv-isp.be/fr/Documents/Influenza_2016_23.pdf))].

- Dans le *vaccin tétravalent*, comme dans les vaccins trivalents, la composante influenza A/H3N2 a changé.

**Faut-il opter pour un vaccin trivalent ou pour le vaccin tétravalent? [voir aussi le communiqué du 6 juin 2016 dans la rubrique « Bon à savoir »]**

Aucun argument ne permet d'affirmer que lors de la saison grippale précédente, les populations à risque étaient mieux protégées contre une morbidité importante et une mortalité avec un vaccin tétravalent qu'avec un vaccin trivalent.

- Pour les *adultes appartenant aux groupes à risque*, nous restons d'avis, comme mentionné dans les Folia de juillet 2015 et de mars 2016, qu'il n'existe que peu d'arguments pour donner la préférence à un vaccin trivalent ou un vaccin tétravalent.

- Pour le *petit groupe de jeunes enfants appartenant aux groupes à risque* (p.ex. enfants sous immunosuppresseurs), il y a toutefois des arguments qui incitent à choisir un vaccin tétravalent: chez l'enfant, l'impact clinique de l'infection par le virus de l'influenza B est plus important que chez l'adulte et les enfants n'ont pas encore (ou presque pas) eu de contact avec l'influenza de type B, et ils n'ont donc pas encore développé d'immunité contre l'influenza de type B.

**Groupes à risque**

Il convient de vacciner en priorité les groupes à risque. Les groupes à risque pour la saison 2015-2016, tels que déterminés par le Conseil Supérieur de la Santé, sont mentionnés dans le Répertoire Commenté des Médicaments (chapitre 12.1.1.5.): entre autres les personnes à partir de l'âge de 6 mois, atteintes d'une affection chronique pulmonaire, cardiaque, hépatique, rénale sous-jacente, ou présentant des troubles immunitaires; les femmes enceintes dans le 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre; les personnes âgées de plus de 65 ans; les personnes institutionnalisées. Au moment de l'impression de cet

article, il n'était pas encore communiqué si les groupes à risque pour la saison grippale 2016-2017, tels que déterminés par le Conseil Supérieur de la Santé, seraient modifiés (situation au 15/06/16).

**2. Inhibiteurs de la neuraminidase**

Sur base d'une *Cochrane Review* sur les inhibiteurs de la neuraminidase oseltamivir (Tamiflu®) et zanamivir (Relenza®, plus disponible en Belgique), la conclusion dans les Folia de juillet 2014 était que l'avantage de ces médicaments est très faible. La *Cochrane Review* a montré, que lorsqu'il est instauré dans les 48 heures après l'apparition des symptômes, le traitement par l'oseltamivir chez l'adulte diminue la durée des symptômes de l'influenza d'environ 17 heures, au prix toutefois d'un certain nombre d'effets indésirables (surtout nausées et vomissements); un effet sur les complications de l'influenza n'a pas été démontré. Une nouvelle méta-analyse d'études randomisées par le même groupe de chercheurs, mène aux mêmes conclusions.

Les chercheurs ont évalué en outre, sur base de données observationnelles collectées pendant la pandémie H1N1 de 2009, l'effet de l'oseltamivir sur la mortalité par l'infection du virus H1N1. Les résultats ne montrent pas de diminution de la mortalité, contrairement à d'autres méta-analyses d'études observationnelles antérieures qui avaient toutefois montré une diminution. Ces conclusions contradictoires s'expliquent vraisemblablement par la manière dont les données ont été analysées statistiquement. La controverse quant à l'effet de l'oseltamivir sur la mortalité pendant la pandémie H1N1 persiste donc. [www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-20/issue-42#hometab0; *BMJ* 2016;353:i3077 (doi:10.1136/bmj.i3077); *BMJ* 2016;353:i3064 (doi:10.1136/bmj.i3064)]

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

- La **clévidipine** (**Cleviprex**®▼; chapitre 1.6.1.) est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines à usage intraveineux qui a pour indication la diminution de la tension artérielle dans un contexte périopératoire. Les effets indésirables de la clévidipine sont ceux des autres dihydropyridines (surtout vasodilatation périphérique, hypotension et tachycardie réflexe). Il n'est pas démontré que la clévidipine soit plus efficace que la nicardipine, une autre dihydropyridine à usage intraveineux, pour réduire la mortalité postopératoire et les complications cliniques liées à une souffrance viscérale.<sup>1</sup>

- L'association d'**estrogènes conjugués 0,45 mg + bazédoxifène 20 mg** (**Duavive**®; chapitre 6.3.5.) a pour indication le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées pour lesquelles l'association de progestatifs aux estrogènes n'est pas appropriée (p. ex. chez les femmes avec des seins denses et dès lors un risque accru de cancer mammaire). Le bazédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, exerce un effet agoniste au niveau des récepteurs aux estrogènes du squelette et est déjà utilisé dans l'ostéoporose postménopausique (**Conbriza**®, voir 9.5.4.1.). Au niveau du tissu mammaire et de l'endomètre, le bazédoxifène exerce un effet antagoniste au niveau des récepteurs aux estrogènes. Le bazédoxifène diminuerait par son action sur l'endomètre le

risque d'hyperplasie de l'endomètre. Les effets indésirables et les contre-indications de l'association sont ceux des constituants (voir 6.3.1. et 9.5.4. dans le Répertoire). Le risque de thromboembolie veineuse est accru étant donné que tant les estrogènes que le bazédoxifène augmentent ce risque. Dans les études cliniques, l'association d'estrogènes conjugués + bazédoxifène a réduit significativement la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur par rapport au placebo (74% versus 50%), et une aménorrhée a été constatée chez 97% des femmes. L'association n'avait que peu d'effet sur les plaintes liées à l'atrophie vaginale. L'effet positif de l'association sur la densité osseuse était similaire à celui obtenu avec le bazédoxifène seul. L'effet sur le risque de cancer du sein ou de cancer ovarien n'est pas connu. Les données chez les femmes âgées de plus de 65 ans sont limitées. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres traitements substitutifs pendant la ménopause. Vu le peu de données disponibles et les incertitudes en ce qui concerne sa balance bénéfices-risques, la place de l'association d'estrogènes conjugués + bazédoxifène paraît limitée. Son coût est en outre beaucoup plus élevé que celui des autres traitements substitutifs de la ménopause, et Duavive® n'est pas remboursable (situation au 15/06/16).<sup>2</sup>

- La spécialité **Saxenda**®▼(chapitre 20.2.) à base de **liraglutide** a pour indication le traitement de la surcharge pondérale chez

1 *La Revue Prescrire* 2014;34:498

2 *Pharma Sel* 2015 ;31 :39-42 ; [www.vidal.fr/actualites](http://www.vidal.fr/actualites)

les personnes obèses (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), ou en surpoids (BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>) associé à au moins un facteur de comorbidité. Cette nouvelle indication du liraglutide a déjà été discutée dans les Folia de mars 2015. Le liraglutide est un analogue du GLP-1 qui est aussi utilisé dans le diabète de type 2 (Victoza®; voir 5.1.6.). La dose recommandée dans la prise en charge de l'obésité est plus élevée (3 mg p.j.) que celle utilisée dans le diabète (0,6 à 1,8 mg p.j.). Les effets indésirables les plus fréquents du liraglutide à dose élevée consistent en des troubles gastro-intestinaux et des lithiases biliaires; des pancréatites et des troubles thyroïdiens ont également été rapportés. Dans les études cliniques, le liraglutide a entraîné une légère perte de poids (en moyenne 5% après un an); son effet sur les complications de l'obésité n'est pas connu. Comme avec les autres médicaments utilisés dans l'obésité, la reprise du poids est progressive à l'arrêt du traitement. En l'absence de preuves quant à une efficacité à long terme et vu le risque d'effets indésirables potentiellement graves lors d'une utilisation prolongée de doses élevées, la place du liraglutide dans la prise en charge de l'obésité paraît limitée.<sup>3</sup>

- **Zalviso®** (chapitre 18.1.2.), à base de l'analgésique morphinique **sufentanil** à usage sublingual, a pour indication le traitement des douleurs aiguës postopératoires. Le sufentanil existe déjà sous forme injectable utilisée en anesthésie. Les comprimés de Zalviso® sont administrés en milieu hospitalier par le patient lui-même à l'aide du dispositif d'administration prévu à cet effet, et ce pendant une durée maximale de

72 heures. Il n'est pas prouvé que le sufentanil soit supérieur aux autres analgésiques morphiniques utilisés dans les douleurs aiguës postopératoires et il faut tenir compte du coût élevé de cette nouvelle spécialité.

- **L'éliglustat (Cerdelga®▼)**; chapitre 20.3.) est, comme le miglustat (Zavesca®), un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase qui est utilisé par voie orale dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1. On ne dispose pas d'études comparatives avec le miglustat, et il n'est pas démontré que l'éliglustat ou le miglustat par voie orale soit supérieur à l'imiglicérase par voie intraveineuse. L'éliglustat est un médicament orphelin.<sup>4</sup>

- La spécialité **Dytenzide®** (chapitre 1.4.3.) à base de **hydrochlorothiazide** et de **triamtèrene** est retirée du marché. Il n'existe dès lors plus de spécialité à base du diurétique d'épargne potassique triamtèrene.

- La spécialité **Cibacen®** (chapitre 1.7.1.) à base de **bénazépril**, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de bénazépril en Belgique.

- La spécialité **Locabiotal®** (chapitre 17.4.2.) à base de **fusafungine** qui était utilisée sous forme de spray dans les infections des voies respiratoires supérieures, a été retirée du marché à la demande du Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Celui-ci estime que le rapport bénéfice/risque de la fusafungine est défavorable, surtout en raison du risque de réactions allergiques sévères.<sup>5</sup>

<sup>3</sup> *La Revue Prescrire* 2015; 35:486-90; Folia de mars 2015 ; Folia de juin 2016 « Fiches de transparence : mise à jour »

<sup>4</sup> *La Revue Prescrire* 2016;36:256-7

<sup>5</sup> [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Search document library > terme de recherche «fusafungine» ; [www.afmips.be](http://www.afmips.be) > terme de recherche « fusafungine » (communiqué du 04/05/16)

### ALOPÉCIE ET MÉDICAMENTS

L'alopecie consiste en une perte de cheveux ou de poils, partielle ou totale, temporaire ou définitive. Elle peut toucher une ou plusieurs zones ou être diffuse. L'alopecie peut être d'apparition brutale ou lente et progressive. Les causes sont diverses: troubles hormonaux (p.ex. hyperandrogénie, troubles thyroïdiens), carences alimentaires (p.ex. carence en fer), maladies auto-immunes (p.ex. lupus, sclérodermie), infections, inflammations, tumeurs, traumatismes physiques ou émotionnels, ainsi que certaines intoxications (p.ex. au mercure ou à l'arsenic) et la prise de médicaments. L'alopecie peut avoir des conséquences psychologiques importantes.

Un article récent de *La Revue Prescrire* [2016;36:20-9] fait le point sur les médicaments ayant la probabilité la plus élevée d'être à l'origine d'une alopecie. Le lien de cause à effet entre un médicament et une alopecie est parfois difficile à établir: le mécanisme à l'origine de l'alopecie est souvent méconnu; d'autres causes peuvent jouer un rôle; l'incidence de cet effet indésirable est parfois faible.

#### **L'alopecie est surtout décrite avec les médicaments suivants.**

- Les antitumoraux.
- Les antimycosiques azolés (surtout en cas d'utilisation prolongée de doses élevées).
- Les interférons.
- De nombreux immunosuppresseurs: entre autres le léflunomide et le tériflunomide, la ciclosporine, le tacrolimus, les inhibiteurs du TNF.
- Le lithium.

#### **Une alopecie a aussi été décrite, avec une incidence plus faible, avec entre autres les médicaments suivants.**

- Traitements hormonaux: testostérone, danazol et tibolone (alopecie liée aux propriétés androgéniques de ces médicaments); bicalutamide; progestatifs; clomifène, tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase; antithyroïdiens.
- Vitamine A (signe d'intoxication chronique) et rétinoïdes (acitrétine, isotrétinoïne et trétinoïne).
- Antihypertenseurs: antagonistes du calcium (entre autres vérapamil, nifédipine),  $\beta$ -bloquants (aussi en cas d'administration oculaire), IECA.
- Amiodarone.
- Héparines (surtout en cas d'utilisation prolongée), antagonistes de la vitamine K.
- Hypolipémiants (entre autres les statines).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (entre autres fluoxétine), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (entre autres venlafaxine), agomélatine.
- Acide valproïque.
- Divers médicaments antiviraux (entre autres bocéprévir, daclatasvir, antirétroviraux), antibiotiques (entre autres nitrofurantoïne) et antiparasitaires (entre autres chloroquine, méfloquine).

Lorsqu'il est probable qu'un traitement provoquera une alopecie (comme c'est le cas avec les médicaments antitumoraux), il faut en informer le patient au préalable pour qu'il puisse se préparer à cet effet indésirable et le rassurer sur le caractère le plus souvent réversible de l'alopecie.

