

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2019

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

#### Influenza 2019-2020

Le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre la grippe est favorable chez certains groupes à risque. Néanmoins, les limites des vaccins antigrippaux et le manque de données de bonne qualité sur l'effet de la vaccination sur la morbidité et la mortalité font l'objet de critiques. Le médicament antiviral oseltamivir n'a qu'une place très limitée (traitement) voire pas de place (prévention) dans la grippe.

#### Question de lecteur: jusque quand l'acide folique doit-il être utilisé pendant la grossesse?

Prévention des anomalies du tube neural: en cas de grossesse sans risque accru, prendre 0,4 mg d'acide folique par jour à partir de 8 semaines avant la conception jusqu'au 2ème ou 3ème mois de grossesse inclus. En cas de risque accru, une dose quotidienne de 4 mg pendant la même période est recommandée.

#### Utilisation de la fluoxétine après un AVC: pas de plus-value

Il ressort d'une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, que l'utilisation de la fluoxétine après un AVC avec lésions neurologiques n'améliore pas les limitations fonctionnelles.

#### En versant sur la peau quelques gouttes de lidocaïne 1% avant de l'injecter par voie sous-cutanée, la douleur liée à l'injection semble atténuée

En versant préalablement quelques gouttes de lidocaïne 1% sur la peau, avant de l'injecter par voie sous-cutanée, la douleur liée à l'injection semble atténuée.

### BON À SAVOIR

Rapport du jury de la réunion de consensus "L'usage rationnel des opioïdes dans la douleur chronique", publié sur le site Web de l'INAMI [□](#)

### INFORMATIONS RÉCENTES: juillet 2019

#### Nouveautés en première ligne

- atorvastatine + périndopril (Lipercosyl®)
- Dextrométhorphan sachets 20 mg/10 ml (Tussimono®)

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- darvadstrocel (Alofisel®)

#### Suppressions

- phénelzine (Nardelzine®)
- spironolactone + altizide (Aldactazine®)
- vaccin contre la rage (Vaccin Rabique Mérieux HDCV®)

#### Autres modifications

- vaccin contre les infections à pneumocoques chez les nourrissons

### PHARMACOVIGILANCE

#### Risque d'utilisation abusive de dextrométhorphan

L'AFMPS attire l'attention sur des cas d'utilisation abusive de sirops à base de dextrométhorphan, surtout par des adolescents, afin d'obtenir des effets psychotropes.

## Ce mois-ci dans les Folia

Comme chaque année, le numéro du mois d'août aborde la vaccination contre l'influenza en vue de la prochaine saison grippale. Nous mentionnons d'une part des informations pratiques concernant la composition des nouveaux vaccins antigrippaux, les spécialités effectivement disponibles sur le marché, et les groupes à risque sélectionnés pour un remboursement total. D'autre part, nous tentons, comme pour tout médicament, de dresser le profil bénéfice-risque et coût-bénéfice des vaccins antigrippaux. Nous soumettons à cet effet la littérature scientifique à une analyse critique, et tentons d'interpréter la signification des données d'étude disponibles, en tenant compte de ce qui n'a pas été étudié et des données malheureusement manquantes. Nous proposons aux professionnels de santé prescripteurs ou délivreurs de médicaments, des informations leur permettant de corriger par exemple les arguments que certains patients avancent à tort pour ne pas utiliser un médicament en présence d'une indication réelle, ou pour utiliser un produit alors qu'il n'est pas indiqué. Les professionnels de la santé doivent pouvoir accéder facilement à des informations sur les médicaments qui soient étayées par des données scientifiques. Un professionnel de la santé bien informé est mieux préparé et motivé pour dispenser les soins adéquats. C'est également le cas pour les vaccinations contre la grippe. Il est non seulement important de pouvoir réfuter les faux arguments du mouvement antivaccination, mais aussi de ne pas passer sous silence les incertitudes. Le professionnel de la santé doit être à même d'évaluer l'utilité de la vaccination pour chaque patient individuel, notamment en fonction de ses facteurs de risque. Puis il y a la responsabilité, envers les collectivités, de contribuer à protéger les autres. À cet effet, le professionnel de la santé doit également attirer suffisamment l'attention sur les mesures préventives qui doivent être prises en complément de la vaccination contre la grippe.

## Influenza 2019-2020

### 1. Vaccins antigrippaux

- Pour la saison grippale 2019-2020, des vaccins tétravalents (c.-à-d. avec 2 composantes du virus de l'influenza A et 2 composantes du virus de l'influenza B) sont disponibles, comme l'année dernière. Ce sont des vaccins injectables "inactivés".
- Les groupes cibles prioritaires pour la vaccination, tels que définis par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) pour la saison 2019-2020, n'ont pas changé par rapport à la saison précédente.
- Des mises à jour récentes (2018) de certaines *Cochrane Reviews* confirment que la vaccination offre une protection partielle contre le risque d'infection grippale chez les personnes âgées, les adultes en bonne santé et les enfants en bonne santé, et qu'elle diminue le risque d'exacerbation chez les patients atteints de BPCO. Cependant, ces mises à jour montrent une fois de plus le manque de données de bonne qualité sur l'impact de la vaccination sur la morbidité et la mortalité.
- Le rapport bénéfice/risque de la vaccination antigrippale est considéré comme favorable pour les personnes à risque élevé de complications, certainement les patients ayant une pathologie sous-jacente et les patients immunodéprimés. Ces personnes appartiennent aux groupes prioritaires pour la vaccination tels que définis par le CCS. Dans le guide de pratique clinique "Prévention de l'influenza en médecine générale" (2018, EBMPacticeNet), la recommandation la plus forte en matière de vaccination concerne les patients atteints de maladies chroniques, les personnes âgées résidant dans une maison de soins et de repos et les femmes enceintes.

### 2. Inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir)

- L'oseltamivir n'a qu'une place très limitée dans le **traitement** de la grippe.
- Le guide de pratique clinique "Prévention de l'influenza en médecine générale" (2018, EBMPacticeNet) ne prévoit pas de place pour l'administration **préventive** d'oseltamivir.

Dans cet article, l'attention est portée sur:

- les vaccins antigrippaux
- les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir).

Nous revenons tout d'abord à la saison **grippale 2018-2019** : l'épidémie de grippe (semaines 4 à 11 de 2019) était d'intensité modérée, comparable aux trois saisons grippales précédentes. Ce sont principalement des virus de l'influenza A qui ont circulé, avec une prédominance de la souche A(H3N2) (source: résultats<sup>1</sup> de la surveillance annuelle de la grippe et du syndrome grippal en Belgique par Sciensano).

Vacciné ou non, quelques **mesures de précautions simples** telles que le lavage régulier des mains avec du savon et une bonne hygiène de l'éternuement et de la toux restent essentielles pour limiter la propagation et la contamination par le virus de l'influenza, certainement en cas d'épidémie de grippe.<sup>2,3</sup>

### 1. Les vaccins antigrippaux

#### Les spécialités pour la saison 2019-2020

- Comme pour la saison grippale précédente, seuls des vaccins antigrippaux tétravalents (c.-à-d. avec 2 composantes du virus de l'influenza A et 2 composantes du virus de l'influenza B) seront disponibles en Belgique. Il s'agit de:  $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra® (mentionnés sur notre site Web lors de la mise à jour d'août 2019). Tous trois sont des vaccins injectables "inactivés". Si le médecin indique sur l'ordonnance "Vaccin antigrippal" au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien peut délivrer l'un des trois vaccins.
- La composition des vaccins antigrippaux tétravalents pour la saison 2019-2020, sur la base des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)<sup>4</sup>, est la suivante.
  - A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09 ou une souche apparentée
  - A/Kansas/14/2017 (H3N2) ou une souche apparentée

- B/Colorado/06/2017 ou une souche apparentée (appelée "ligne B Victoria")
- B/Pukhet/3073/2013 ou une souche apparentée (appelée "ligne B Yamagata").



Par rapport à la saison grippale 2018-2019, il y a une adaptation des deux composantes de l'influenza A; les composantes de l'influenza B sont inchangées.

- En ce qui concerne l'âge à partir duquel le vaccin antigrippal peut être utilisé, il existe des différences selon les RCP :  $\alpha$ -RIX-Tetra® et Vaxigrip tetra® à partir de l'âge de 6 mois; Influvac Tetra® à partir de 3 ans. Nous référons au Répertoire pour plus de détails sur l'administration et la posologie des vaccins antigrippaux.

### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a, comme chaque année, défini les **groupes à risque**<sup>5</sup>, et ce par ordre de priorité en cas de pénurie de vaccins contre la grippe. Les groupes à risques tels que définis **pour la saison 2019-2020 n'ont pas changé par rapport à la saison précédente.**



Groupes tels que définis par le CSS:

- Groupe 1: personnes présentant un risque plus élevé de complications de l'influenza, c'est-à-dire:
  - Toutes les femmes enceintes quel que soit le stade de la grossesse [voir aussi Folia août 2018].
  - les patients âgés de plus de 6 mois souffrant d'une affection chronique sous-jacente (stabilisée ou non) des poumons, du cœur, du foie, des reins, de troubles métaboliques ou neuromusculaires ou de troubles de l'immunité (naturels ou induits);
  - les personnes à partir de 65 ans;
  - les personnes placées dans une institution;
  - les enfants âgés de 6 mois à 18 ans sous traitement chronique par l'acide acétylsalicylique.
- Groupe 2: les personnes travaillant dans le secteur de la santé [voir aussi Folia août 2017].
- Groupe 3: les personnes vivant sous le même toit que
  - les personnes à risque du groupe 1;
  - les enfants âgés de moins de 6 mois.
- En outre, le Conseil Supérieur de la Santé recommande également la vaccination de toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans, même si elles ne souffrent pas d'une affection à risque, surtout si elles fument, boivent excessivement ou sont obèses.

### Positionnement des vaccins contre l'influenza

- Les vaccins antigrippaux actuellement disponibles offrent une protection partielle contre le risque d'infection grippale. Leur impact global est modeste et en tout cas incomplet, surtout pendant les saisons où les virus vaccinaux ne correspondent pas parfaitement aux virus circulants. Leur impact sur la morbidité et la mortalité reste incertain en raison de la qualité des données de l'étude [voir aussi Folia juillet 2013]. Les mises à jour récentes (2018) des *Cochrane Reviews* sur l'effet de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées<sup>6</sup>, les patients atteints de BPCO<sup>7</sup>, les adultes en bonne santé<sup>8</sup> et les enfants en bonne santé<sup>9</sup> ne changent pas cette position.<sup>10</sup>



- Le risque d'infection grippale diminue chez les personnes vaccinées: de 6 à 2,4% chez les personnes âgées (qualité des preuves jugée faible); de 2,3 à 0,9% chez les adultes en bonne santé (qualité des preuves jugée modérée); de 30 à 11% chez les enfants en bonne santé âgés de 2 à 16 ans (qualité des preuves jugée élevée). Chez les patients atteints de BPCO, la vaccination diminue le nombre d'exacerbations liées au virus d'influenza (qualité des preuves jugée faible); les RCT ne permettent pas de déterminer l'impact de la vaccination sur des critères d'évaluation plus rares tels que l'hospitalisation ou la mortalité. Les *Cochrane Reviews* montrent une fois de plus le peu de nouvelles données probantes devenues disponibles au cours des dernières années. Nous nous référons également à la discussion critique des résultats par les auteurs des *Cochrane Reviews* et du *Acute Respiratory Infections Group-editorial team* [*Cochrane Community blog* du 29/01/2018].<sup>10</sup>

- Le profil d'innocuité des vaccins antigrippaux est favorable dans les différentes *Cochrane Reviews*.

- Des données européennes (non Belges) provenant de la pratique de première ligne (provenant entre autres de l'Espagne, du Danemark et du Royaume-Uni) montrent pour la saison 2018-2019 une efficacité contre l'influenza A (défini comme protection contre l'influenza A confirmée en laboratoire) de 32 à 43%, mais la signification statistique n'a pas toujours été atteinte (sous-analyses par pays/étude, et en fonction de l'âge ou du groupe cible).<sup>11</sup> L'efficacité du vaccin, spécifique contre l'influenza A(H3N2), était très faible ou statistiquement non significative. L'efficacité limitée des vaccins antigrippaux actuels contre l'influenza A(H3N2) est un fait connu depuis quelques années.



Il ressort d'études que l'efficacité du vaccin contre l'influenza confirmée en laboratoire serait significativement plus faible contre les virus de l'influenza A(H3N2) que contre les virus de l'influenza A(H1N1) pdm09 et l'influenza B, surtout chez les personnes âgées.<sup>12,13</sup> Les dérives antigéniques (c.-à-d. les modifications mineures de l'ADN du virus) ainsi que les modifications des propriétés antigéniques au cours du processus de production seraient plus fréquentes pour les virus H3N2 que pour les autres virus de l'influenza et expliqueraient l'efficacité limitée du vaccin.

- Malgré les limites des vaccins antigrippaux actuels, le rapport bénéfice/risque de la vaccination antigrippale est considéré comme favorable chez les personnes à risque élevé de complications, en particulier les patients présentant une affection sous-jacente et les personnes immunodéprimées. Ces personnes appartiennent aux groupes prioritaires pour la vaccination tels que définis par le CSS. Le guide de pratique clinique "Prévention de l'influenza en médecine générale" (2018, EBMPracticeNet)<sup>14</sup> est en grande partie conforme, et la recommandation la plus forte en matière de vaccination concerne les patients atteints de maladie chroniques, les personnes âgées résidant dans une maison de soins et de repos, et les femmes enceintes [concernant la vaccination contre la grippe chez les femmes enceintes, voir aussi *Folia* août 2018]. Dans d'autres groupes (p.ex. personnes > 65 ans résidant à leur domicile, personnel du secteur de la santé) il est recommandé dans le guide de pratique clinique d' "envisager" la vaccination.



Les auteurs d'un article paru dans le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (série "Ter discussie")<sup>15</sup> plaident en faveur de la vaccination antigrippale du **personnel du secteur de la santé**, ne serait-ce que pour prévenir l'absence pour cause de maladie de ces derniers en cas d'épidémie de grippe. Comme indiqué dans les *Folia* d'août 2017, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour savoir en quelle mesure la vaccination du personnel du secteur de la santé a un impact sur la morbidité et la mortalité liées à la grippe chez les patients vulnérables.

## Les inhibiteurs de la neuraminidase : oseltamivir

- L'oseltamivir (Tamiflu®) a une place très limitée dans le **traitement** de la grippe [voir *Folia* juillet 2014, juillet 2015 et juillet 2016 et le Répertoire, chapitre 11.4.2.]. Lorsqu'il est débuté dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes, le traitement des adultes par l'oseltamivir réduit la durée des symptômes de la grippe d'environ 17 heures, mais aux dépens de certains effets indésirables (surtout

nausées et vomissements). Rien n'indique que l'oseltamivir a une incidence sur les complications et la mortalité liées à la grippe et sur la propagation du virus. Les chercheurs de la *Collaboration Cochrane* en sont arrivés à cette conclusion en 2014 après avoir recueilli toutes les données disponibles provenant d'études randomisées. Depuis lors, aucune étude n'a modifié cette conclusion.



- Toutes les données issues d'études randomisées n'ont été mises à disposition qu'après des années d'insistance de la *Collaboration Cochrane* et du *BMJ* (campagne de données ouverte) de la part du fabricant.

- En réponse à la campagne du *BMJ* et aux analyses de la *Collaboration Cochrane*, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a décidé en 2017 de ne plus maintenir l'oseltamivir sur la liste "principale" des médicaments essentiels mais de le déclasser vers la liste "complémentaire" des médicaments essentiels. Cela signifie que l'OMS ne considère plus l'oseltamivir comme essentiel pour de bons soins de santé de base, mais recommande son utilisation uniquement dans certaines circonstances (influenza sévère chez des patients hospitalisés très malades). De plus, l'OMS n'exclut pas la possibilité qu'en l'absence de nouvelles preuves, l'oseltamivir puisse être complètement retiré des listes des "médicaments essentiels" à l'avenir.<sup>16,17</sup>

- Le guide de pratique clinique "Prévention de l'influenza en médecine générale" (2018, EBMPPracticeNet)<sup>14</sup> ne prévoit pas de place pour l'**administration préventive** de l'oseltamivir, que ce soit dans les maisons de repos ou autres communautés fermées, ou ailleurs.

## Sources spécifiques

- 1 Sciensano. Résultats de la surveillance de la grippe et du syndrome grippal en Belgique. Via <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx> et [https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/Influenza\\_2019\\_24.pdf](https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/Influenza_2019_24.pdf)
- 2 Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207. (doi: 10.1002/14651858.CD006207.pub4.)
- 3 Campagnes ondersteund door o.a. de FOD Volksgezondheid, zie [www.ubentingoedehanden.be/nl](http://www.ubentingoedehanden.be/nl) en [www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene](http://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene).
- 4 Website EMA [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/biologics-working-party-bwp-ad-hoc-influenza-working-group-amended-european-union-recommendations/2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/biologics-working-party-bwp-ad-hoc-influenza-working-group-amended-european-union-recommendations/2020_en.pdf) (document van 15/05/2019)
- 5 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2019-2020. Maart 2019 (HGR NR 9531), via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9531-vaccinatie-tegen-griep>.
- 6 Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art.No.:CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.
- 7 Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub3.
- 8 Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.
- 9 Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.
- 10 Cochrane community Blog. Jefferson T, Rivetti A en Demicheli V. Why have three long-running Cochrane Reviews on influenza vaccines been stabilised? Via <https://community.cochrane.org/news/why-have-three-long-running-cochrane-reviews-influenza-vaccines-been-stabilised>
- 11 Kissling E et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(8):pii=1900121. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121>
- 12 Belongia EA et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016;16:942-51 (doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8)
- 13 <https://flunewseurope.org/> > 2018/19 season overview
- 14 Mokrane S, Delvaux N, Schetgen M, à la demande du groupe de travail de EBMPPracticeNet pour le développement des recommandation de première ligne. Prévention de l'influenza en médecine générale. Mise à jour. Version validée: le 30 mars 2018. Via <https://www.ebp-guidelines.be/home> (date de publication: 12/07/2018)
- 15 Groeneveld GH et al. Ter discussie. Het intensieve griepseizoen van 2018. Een pleidooi voor influenzavaccinatie van zorgverleners. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018;162:D3323

**16** The selection and use of essential medicines. WHO Technical Report Series – 1006; 2017; ISBN: 978-92-4-121015-7. Via <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/trs-1006-2017/en/>

**17** Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir (editorial). *BMJ* 2017;358:j3266 (doi:10.1136/bmj.j3266) (met erratum *BMJ* 2017;359:j5281 (doi: 10.1136/bmj.j5281))

## Question de lecteur: jusque quand l'acide folique doit-il être utilisé pendant la grossesse?

Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, sous la rubrique "Posologie", il est affirmé ce qui suit: "Pour la prévention primaire, toutes les femmes doivent augmenter leur consommation d'acide folique de 0,4 mg par jour à partir de 8 semaines avant la conception jusqu'au deuxième mois de grossesse inclus."

Un lecteur fait remarquer que certaines directives recommandent la prise d'acide folique jusqu'à trois mois inclus (12 semaines) de grossesse (p.ex. *Kind en Gezin*, Domus Medica, NICE, OMS) (1,2,3,5). Qu'en est-il?

Pour répondre à cette question, trois éléments sont importants à prendre en considération:

1. Chez l'embryon, le tube neural se développe pendant les 8 premières semaines de la grossesse. Ce tube donne naissance au cerveau et à la moelle épinière. C'est durant cette période que des anomalies du tube neural, comme le spina bifida ou l'anencéphalie, peuvent survenir (1).
2. Un taux suffisamment élevé d'acide folique dans le sang protège contre ces anomalies du tube neural (2).

Une *Cochrane Review* confirme ce que recommandent les directives (inter)nationales et, plus récemment également le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) en avril 2019 : l'acide folique aide à prévenir les anomalies du tube neural s'il est pris quotidiennement à une dose de 0,4 mg (400 µg) dès le début de la grossesse, et de préférence déjà avant le début de celle-ci.



Les résultats d'une *Cochrane Review* (2015) montrent un effet protecteur lors d'un apport quotidien d'acide folique (seul ou en combinaison avec d'autres vitamines ou minéraux) en comparaison à aucun supplément, un placebo ou des vitamines et minéraux sans acide folique (rapport de risque (RR) 0,31; IC à 95% 0,17 à 0,58). L'acide folique a également un effet protecteur significatif sur les récurrences d'anomalies du tube neural (RR 0,34; IC à 95% 0,18 à 0,64). Des analyses de sous-groupes suggèrent que l'effet positif de l'acide folique (sur l'incidence des anomalies du tube neural et des récurrences) n'est pas influencé

- a) ni par la dose quotidienne étudiée, allant de 360 µg à 4.000 µg,
- b) ni par l'administration concomitante (ou non) d'autres vitamines ou minéraux.

Une alimentation équilibrée ne suffit pas à elle seule pour atteindre cette quantité, car l'alimentation quotidienne habituelle n'est pas enrichie en folates. D'après le CSS, cela se confirme par le fait que la teneur en folates est faible dans la population belge moyenne (4).

Il est conseillé aux femmes qui ont déjà eu un enfant atteint d'une anomalie du tube neural lors d'une grossesse précédente, de prendre 4 mg d'acide folique par jour. Ceci s'applique également aux femmes sous antiépileptiques ou sulfasalazine, atteintes de diabète ou de drépanocytose [voir *Répertoire* 14.2.2.6] (3,4). Bien qu'il semble, d'après la *Cochrane Review* entre autres, qu'une dose de 400 µg/j suffise, une "dose de sécurité" de 4 mg/j est toujours recommandée, par simple précaution (4).

3. L'administration prolongée d'acide folique avant ou pendant toute la grossesse, quelle que soit la dose, ne provoque aucun effet indésirable chez le fœtus. Comme effets indésirables chez la mère, il existe parfois des troubles gastro-intestinaux pendant la durée de la prise.

## Conclusion

L'apport supplémentaire d'acide folique est nécessaire pendant le développement embryonnaire du système nerveux: au minimum durant les 8 premières semaines de la grossesse. Toutefois, étant donné que le début de la grossesse est généralement imprévisible (sauf dans le cas de techniques de fécondation assistée), il est recommandé de commencer à prendre de l'acide folique déjà avant la conception, au moins 8 semaines avant une grossesse planifiée ou dès qu'une grossesse est



envisagée. Compte tenu des effets indésirables mineurs, il n'y a aucun problème à continuer à prendre de l'acide folique jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois inclus (ou même plus longtemps).

Le message clé:

- *Une femme enceinte sans risque accru doit prendre 0,4 mg d'acide folique par jour, à partir d'au moins 8 semaines avant la conception (ou dès le désir de grossesse) et ce jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre.*
- *Pour la prévention secondaire, c.-à-d. chez les femmes qui ont déjà mis au monde un enfant atteint d'une anomalie du tube neural, ainsi que chez les femmes présentant une carence avérée en acide folique et chez les couples dont l'un des parents présente lui-même une malformation du tube neural, une dose plus élevée (4 mg par jour) est administrée dans la période périconceptionnelle pour des raisons de sécurité. La dose élevée (4 mg) peut également être utilisée en période périconceptionnelle chez les femmes diabétiques et drépanocytaires. Il n'y a aucune valeur ajoutée à prendre une dose plus élevée d'acide folique en l'absence de risque accru.*
- *Chez d'autres femmes à risque élevé d'anomalies du tube neural (comme celles prenant des antiépileptiques), ainsi que chez celles prenant de la sulfasalazine [voir 3.7.2. Sulfasalazine], l'utilisation de doses plus élevées (4 mg) d'acide folique n'est plus recommandée selon nos sources standard.*

La recommandation de prendre de l'acide folique jusqu'à la fin du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> mois de grossesse est donc plutôt arbitraire. En réponse à cette question de lecteur, nous modifions le texte du Répertoire.

### Sources spécifiques

- (1) Stiles J. et al. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev* (2010) 20:327–348 DOI:10.1007/s11065-010-9148-4
- (2) De-Regil LM et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue12. Art.No.:CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
- (3) British National Formulary (BNF). Folic acid. DOI:10.18578/BNF.402166529 (vérifié le 20 février 2019).
- (4) Hoge Gezondheidsraad. HGR nr. 9515: Aanbeveling over foliumzuur voor vrouwen die zwanger willen worden of pas zwanger zijn. April 2019. <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9515foliumzuur>
- (5) WHO – World Health Organization. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: WHO 2015, p.1-44. [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/optimalserum\\_rbc\\_womenrep\\_tubedefects/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/optimalserum_rbc_womenrep_tubedefects/en/)

## Utilisation de la fluoxétine après un AVC: pas de plus-value

Les résultats d'études cliniques de moindre envergure suggèrent que la fluoxétine améliore les limitations fonctionnelles dues à un accident vasculaire cérébral (AVC). L'étude FOCUS (*Fluoxetine Or Control Under Supervision*), menée chez 3.127 patients, visait à fournir une estimation précise de ces améliorations. Dans cette étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et soigneusement conçue, menée dans 103 hôpitaux au Royaume-Uni, chaque participant présentait un diagnostic clinique récent d'AVC avec atteinte neurologique avérée. Entre le jour 2 et le jour 15 suivant l'accident, un groupe (1.563 patients) a commencé un placebo, tandis que l'autre groupe (1.564 patients) a reçu 20 mg de fluoxétine, et ce pour une durée de 6 mois dans les deux groupes. Le critère d'évaluation primaire était l'état fonctionnel après 6 mois, qui a été évalué à l'aide de la "modified rankin scale", un questionnaire qui mesure le niveau de dépendance et les limitations dans les activités quotidiennes des personnes après un AVC. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne ce critère d'évaluation primaire après 6 mois (odds ratio 0,95 ; IC à 95% 0,84 à 1,08 ; p = 0,439). Aucune différence non plus en ce qui concerne l'état fonctionnel après 12 mois. En revanche, une différence a été constatée quant aux critères d'évaluation secondaires "dépression" et "fractures osseuses" après 6 mois : les participants qui prenaient de la fluoxétine développaient moins fréquemment une dépression (13,43% du groupe fluoxétine contre 17,21% du groupe placebo, p = 0,003), mais ils présentaient un risque plus élevé de fractures osseuses (2,88% du groupe fluoxétine contre 1,47% du groupe placebo, p = 0,007), en comparaison avec le placebo. Les critères d'évaluation secondaires ne révèlent que des liens éventuels mais ne fournissent aucune preuve, a fortiori lorsque le critère d'évaluation primaire est négatif. On **conclut** que l'utilisation de la fluoxétine n'améliore pas les limitations fonctionnelles post-AVC. Ces résultats ne justifient pas non plus son utilisation systématique dans la prévention de la dépression post-AVC.

### Sources spécifiques

Dennis M. et al. *Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial*. The Lancet, published online December 5, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32823-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X)

## En versant sur la peau quelques gouttes de lidocaïne 1% avant de l'injecter par voie sous-cutanée, la douleur liée à l'injection semble atténuée

En cas d'intervention chirurgicale locale, de la lidocaïne est parfois injectée par voie sous-cutanée pour soulager la douleur. Bien entendu, l'injection en soi provoque aussi de la douleur. Selon la théorie du "gate control" (*gate control theory of pain*), le transfert de stimuli douloureux des cellules nerveuses périphériques au système nerveux central peut être partiellement inhibé dans la moelle épinière par des stimuli non nocifs, tels qu'un léger effleurement de la peau ou une légère sensation de froid.

Une étude randomisée, en aveugle partiel, contrôlée par placebo (incluant 481 patients) a examiné si le fait de verser quelques gouttes de lidocaïne 1% (à température ambiante) sur la peau avant de l'injecter diminuait la perception de la douleur dans le **groupe d'intervention** au moment de l'injection (p.ex. lors de la pose de cathéters périphériques ou centraux, d'une thoracocentèse, d'une paracentèse ou d'une ponction lombaire), par rapport au **groupe témoin**. Dans le groupe témoin, on se contentait d'injecter la lidocaïne, sans en verser préalablement quelques gouttes sur la peau. L'hypothèse était que la perception d'humidité sur la peau, par la sensation de refroidissement et de légère pression, stimulerait les cellules nerveuses inhibitrices dans la moelle épinière, réduisant ainsi la transmission des stimuli douloureux au cerveau. Autrement dit : on a cherché à savoir si le fait de verser quelques gouttes de liquide sur la peau, de la lidocaïne dans ce cas-ci, était susceptible d'atténuer la douleur. Il ne s'agit donc pas d'un éventuel effet local superficiel de la lidocaïne. On a opté pour la lidocaïne (et non un autre liquide) parce que c'était plus simple à réaliser lors de l'intervention.

Le critère d'évaluation primaire était la "douleur tout au long de l'intervention", mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm, une méthode classique pour évaluer la douleur. Ni le patient ni l'investigateur devant documenter l'EVA ne pouvaient voir l'intervention (seule la personne effectuant l'injection, qui n'était plus impliquée dans l'étude par la suite, pouvait voir comment était réalisée l'intervention, raison pour laquelle on parle d'une étude en aveugle partiel).

Une réduction statistiquement significative de la perception de la douleur a été constatée pour toutes les interventions dans le groupe d'intervention, par rapport au groupe témoin (12,2 SD 19,4 mm contre 16,6 SD 24,8 mm;  $p = 0,03$ ). La différence moyenne était toutefois faible (4,4 mm). Normalement, une différence dans le score EVA est considérée comme *cliniquement* importante à partir d'une différence d'au moins 10 mm. Selon les investigateurs, on ne peut pas s'attendre à de grandes différences entre le groupe d'intervention et le groupe placebo parce que le score de douleur pour de telles interventions est déjà faible en général. L'étude conclut prudemment que le fait de verser préalablement quelques gouttes de lidocaïne 1% sur la peau peut être un moyen simple, sûr et peu coûteux pour contribuer au soulagement de la douleur liée à ce type d'interventions.

**Conclusion du CBIP:** même si la théorie est intéressante et le procédé inoffensif, il est incertain que la perception de la douleur diminue de manière cliniquement significative. Par ailleurs, on peut tout aussi bien utiliser un peu de solution physiologique, au lieu de la lidocaïne, pour obtenir ce type d'effet. Il reste important de continuer à appliquer d'autres mesures réduisant la douleur liée à ce type d'interventions : informez le patient de ce qui va se passer, positionnez-le correctement, utilisez la bonne aiguille, assurez-vous de bien maîtriser la technique et de l'effectuer correctement, injectez lentement, faites preuve d'empathie et communiquez avec votre patient tout au long de l'intervention.

### Sources spécifiques

Bhakti K. Patel et al. **Comparison of Two Lidocaine Administration Techniques on Perceived Pain From Bedside Procedures.** CHEST 2018; 154(4):773-780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.018>

Bon à savoir

## Rapport du jury de la réunion de consensus “L’usage rationnel des opioïdes dans la douleur chronique”, publié sur le site Web de l’INAMI □

Le rapport du jury de la réunion de consensus “**L’usage rationnel des opioïdes dans la douleur chronique**” (6 décembre 2018) peut être consulté sur le site de l’INAMI. Ce rapport du jury contient un *aperçu de la littérature la plus récente sur le sujet, ainsi que les recommandations formulées par le jury d’experts*. Vous trouverez également la brochure des orateurs et l’analyse de la littérature: voir <https://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>

L’organisation de réunions de consensus est l’une des tâches du *Comité d’évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments* de l’INAMI. **L’objectif** est d’évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et de formuler des recommandations aux médecins-prescripteurs. L’analyse de la littérature pour cette réunion de consensus a été réalisée par **le CBIP**.

## Informations récentes juillet 2019

### Nouveautés en première ligne

- atorvastatine + périndopril
- dextrométorphane sachets 20 mg/10 ml

### Nouveautés en médecine spécialisée

- darvadstrocel

### Suppressions

- phénelzine
- spironolactone + altizide
- vaccin rabique

### Autres modifications

- vaccin pneumococcique chez les nourrissons

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

### Nouveautés en première ligne

#### atorvastatine + périndopril (Lipercosyl®)

**Positionnement** Le **Lipercosyl®** (chapitre 1.16) est une association fixe d'**atorvastatine** et **périndopril** ayant pour indication la prise en charge du risque cardiovasculaire.

**Le CBIP est d'avis** qu'une stratégie de combinaison fixe de plusieurs principes actifs (*polypill*) peut faciliter l'observance thérapeutique, mais il n'est pas prouvé que cela donnera de meilleurs résultats que la prise des 2 composés séparément. Une combinaison fixe expose au risque de ne pas savoir ce que prend exactement le patient ni à quelle dose, avec comme conséquences possibles des erreurs thérapeutiques.

Le Lipercosyl® est une nouvelle association fixe d'atorvastatine (10, 20 ou 40 mg) et de périndopril (5 ou 10 mg). Il existait déjà une association fixe avec ces deux molécules + l'amlodipine (Lipertance®).

#### Indication selon le RCP

"Le traitement médicamenteux dans la prise en charge du risque cardiovasculaire de l'adulte correctement contrôlé avec l'atorvastatine et le périndopril administrés de manière concomitante à la même dose sous forme de produits séparés."

#### Efficacité

- Les IECA sont efficaces pour réduire la morbi-mortalité chez les patients présentant une hypertension ou une insuffisance cardiaque.
- Les statines diminuent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire et globale chez les patients à risque cardiovasculaire élevé ou en prévention secondaire.

#### Innocuité

- Les contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions sont ceux des deux molécules (voir 1.12.1 Statines et 1.7.1 IECA).
- Le Lipercosyl est déconseillé en cas d'insuffisance rénale modérée et sévère (🔴) et est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.<sup>1</sup>

**Posologie.** 1 comprimé par jour

**Coût.** Selon le dosage, entre 10 et 20€/mois remboursé en b, ce qui est similaire aux 2 composés pris

séparément (entre 10 et 17€).

### Dextrométhorphan sachets 20 mg/10 ml (Tussimono®)

Le **dextrométhorphan** existe maintenant aussi au dosage de 20mg/10ml sous forme de sachets (**Tussimono®**, chapitre 4.2.1.). C'est le plus haut dosage disponible pour le dextrométhorphan. Cet antitussif est en vente libre en officine. Le CBIP rappelle que l'efficacité des antitussifs est peu démontrée. Ils sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans et déconseillés chez les enfants de moins de 12 ans. Le dextrométhorphan peut exposer à des effets indésirables graves, surtout en cas de surdosage : excitation, confusion et dépression respiratoire. Récemment, l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) a signalé des cas d'abus de dextrométhorphan par des adolescents en vue d'obtenir des effets psychotropes (voir Bon à Savoir juillet 2019).

**Le CBIP estime** que l'utilisation du dextrométhorphan, a fortiori à ce dosage, n'est pas conseillé.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### darvadstrocel (Alofisel®)

**Positionnement** Le **darvadstrocel (Alofisel®**, médicament orphelin, **chapitre 3.8.3.**) est une nouvelle spécialité ayant pour indication selon le RCP "le traitement chirurgical des fistules périanales complexes chez des adultes atteints de la maladie de Crohn non ou peu active, quand les fistules n'ont pas répondu à d'autres traitements". Des effets indésirables locaux sont fréquents. Ce traitement est extrêmement coûteux et non remboursé au 1<sup>er</sup> juillet 2019.

Le darvadstrocel est une nouvelle spécialité à base de cellules souches adipeuses humaines proposée pour le traitement chirurgical des fistules périanales dans la maladie de Crohn.

#### Innocuité

- Des effets indésirables locaux peuvent survenir: abcès anal, proctalgies, fistules et douleurs anales.
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) ▼ est à disposition des professionnels de la santé?

**Coût.** 63 400€ pour le traitement de maximum 3 fistules, non remboursé au 1<sup>er</sup> juillet 2019.

### Suppressions

#### phénelzine (Nardelzine®)

La **phénelzine (Nardelzine®**, chapitre 10.3.3.), un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO), est retiré du marché. Le seul IMAO encore disponible est le moclobémide. Le CBIP rappelle que les IMAO ne sont pas un 1<sup>er</sup> choix dans le traitement de la dépression, en raison d'un profil de sécurité plus défavorable que les antidépresseurs tricycliques (ATC) ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS).

#### spironolactone + altizide (Aldactazine®)

L'**Aldactazine®** (chapitre 1.4.4.), une association d'un diurétique d'épargne potassique (**spironolactone**) et d'un thiazidique (**altizide**), est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité à base d'altizide.

- Dans l'hypertension artérielle, une faible dose de thiazidique ou apparenté est une bonne option thérapeutique. Si une hypokaliémie survient, un diurétique d'épargne potassique peut être ajouté. En raison d'une rupture de stock pour l'association d'hydrochlorothiazide et d'amiloride, la seule option en association fixe disponible au 1<sup>er</sup> juillet 2019 est l'association de furosémide (diurétique de l'anse) et d'amiloride. Vu l'effet plus rapide et plus puissant d'un diurétique de l'anse, l'association d'un thiazidique avec la spironolactone (en deux comprimés séparés) peut être préférable chez les patients à risque d'hypotension. Voir aussi 1.1. Hypertension artérielle.
- Dans l'insuffisance cardiaque, si la spironolactone est nécessaire, elle peut être donnée en

monopréparation et l'altizide peut être remplacé par un thiazidique (chlortalidone ou indapamide) à très faible dose. Voir aussi 1.3. Insuffisance cardiaque.

### vaccin contre la rage (Vaccin Rabique Mérieux HDCV®)

La spécialité Vaccin Rabique Merieux HDCV® a été retirée du marché le 1er juin 2019. L'autre vaccin contre la rage, Rabipur® est de plus "temporairement indisponible" (prévu jusqu'au 15/09/19; source: AFMPS). Il n'y a donc actuellement (1/7/2019) aucun vaccin antirabique disponible sur le marché belge via les pharmacies d'officine. Les stocks dans les cliniques du voyage doivent être réservés en priorité pour la prophylaxie post-exposition ("Rabies PEP", c.-à-d. l'administration préventive du vaccin contre la rage après une morsure suspecte ou égratignure): voir communiqué du 12 juin 2019 sur le site Web de l'Institut de Médecine Tropicale. En ce qui concerne la vaccination contre la rage, voir Répertoire chapitre 12.1.1.8.

### Autres modifications

#### vaccin contre les infections à pneumocoques chez les nourrissons

Depuis le 1er juillet 2019, le vaccin antipneumococcique 13-valent (PCV13, Prevenar 13®) est proposé gratuitement en Communauté flamande pour la vaccination contre les infections à pneumocoques des nourrissons, au lieu du vaccin 10-valent (PCV10, Synflorix®) qui était utilisé depuis quelques années. En Fédération Wallonie-Bruxelles, le passage de Synflorix® à Prevenar 13® aura lieu le 1<sup>er</sup> septembre 2019. Le Tableau 12a du Répertoire est adapté. Ce changement est lié à la recommandation du Conseil Supérieur de la Santé d'utiliser le PCV13 pour la vaccination contre les infections à pneumocoques des nourrissons.<sup>3</sup> Cette recommandation est basée sur l'évolution de l'épidémiologie d'infections invasives à pneumocoques en Belgique. Depuis 2017, une augmentation du nombre d'infections invasives à pneumocoques causées par des sérotypes non couverts par le vaccin PCV10 mais couverts par le vaccin PCV13, a été observée chez les enfants de moins de 2 ans.



- Il s'agit principalement du sérotype 19, qui représentait 24% des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans au cours des trois premiers trimestres de 2018.<sup>4</sup> Cette évolution de l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoques souligne l'importance de la surveillance des infections à pneumocoques chez les nourrissons et les enfants, afin de suivre l'impact de la vaccination.
- Il reste important de traiter immédiatement par antibiotiques en cas de suspicion d'infection à pneumocoque, y compris les enfants vaccinés.

### Sources spécifiques

1 Liper cosy l®, Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Alofisel®, Résumé des Caractéristiques du Produit

3 CSS. Calendrier vaccinal de base recommandé par Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS 9141) (mars 2019). Via <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9141-calendrier-vaccinal-de-base>

4 CSS. Vaccination contre le pneumocoque - enfants et adolescents (CSS 9519) (novembre 2018). Via <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9519-vaccination-contre-le-pneumocoque-enfants>

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Bon à savoir

## Risque d'utilisation abusive de dextrométhorphan

Dans un Flash VIG-news<sup>1</sup>, l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) attire l'attention sur des cas d'utilisation abusive de sirops à base de dextrométhorphan, surtout par de jeunes adolescents, afin d'obtenir des effets psychotropes. Une hospitalisation a été nécessaire dans certains cas. L'AFMPS recommande aux pharmaciens d'être attentifs au risque d'utilisation abusive lors de la délivrance de médicaments à base de dextrométhorphan, spécialement chez les adolescents et jeunes adultes ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives.

En cas de surdosage, le dextrométhorphan peut provoquer entre autres excitation, confusion, dépression respiratoire, syndrome sérotoninergique [voir aussi Répertoire Intro 6.2.4.], voire coma. Ces effets peuvent être amplifiés par l'alcool et d'autres psychotropes, et peuvent être particulièrement importants chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6 (environ 10% de la population) et en cas de prise simultanée d'inhibiteurs du CYP2D6 (e.a. fluoxétine, paroxétine, quinidine et terbinafine). En cas de surdosage, le patient doit être référé d'urgence à un médecin. Face à toute suspicion de surdosage grave, une hospitalisation immédiate est indispensable.

L'AFMPS encourage la notification d'abus de médicaments:

- abus sans effet indésirable: via [ADR@afmps.be](mailto:ADR@afmps.be)
- abus avec effet indésirable: via la fiche jaune ([www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be)).

### Commentaire du CBIP

Aussi bien pour la prescription que pour la délivrance de médicaments à base de dextrométhorphan, il importe d'être attentif à une utilisation abusive. On ne peut exclure que le dextrométhorphan fasse plus fréquemment qu'auparavant l'objet d'abus: les antitussifs à base de codéine et ses dérivés (dihydrocodéine, éthylmorphine) ont été soumis à prescription en 2013, en raison du risque d'abus et de dépendance [voir Folia mars 2013]. Les sirops à base de dextrométhorphan sont de délivrance libre à la pharmacie, entre autres parce qu'il est en général admis qu'une dépendance classique aux opioïdes ne survient pas avec le dextrométhorphan<sup>2</sup>.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Flash VIG-news: risque d'utilisation abusive du dextrométhorphan, notamment par des adolescents, en vue d'obtenir des effets psychotropes (20/02/2019), via [https://www.afmps.be/fr/news/flash\\_vig\\_news\\_risque\\_dutilisation\\_abusive\\_du\\_dextromethorphan\\_notamment\\_par\\_des\\_adolescent](https://www.afmps.be/fr/news/flash_vig_news_risque_dutilisation_abusive_du_dextromethorphan_notamment_par_des_adolescent)

<sup>2</sup> Martindale, version en ligne (dernière consultation le 27/06/19).



## **Colophon**

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).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.