

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2020

INTRO :

Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Grossesse et allaitement: prise en charge des nausées et vomissements

Pendant la grossesse, la doxylamine, et le métoclopramide comme alternative, sont à préférer selon nos sources habituelles. Pendant la période d'allaitement, la dompéridone et le métoclopramide sont à préférer.

BON À SAVOIR

Le KCE lance un outil d'aide à la décision pour le traitement par statine en prévention cardio-vasculaire primaire

Le top 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI pour les médicaments du secteur ambulatoire en 2018

L'ajout d'inositol à l'acide folique n'augmente pas la fertilité chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques

Une décision de la Cour de justice de l'Union européenne garantit la transparence des rapports d'études cliniques

Enquête nationale en ligne sur l'utilisation des somnifères, avec la collaboration des pharmaciens

80+

Statines chez les personnes âgées (75 ans ou plus) en prévention cardio-vasculaire primaire?

Les statines n'ont qu'une place très limitée dans la prévention primaire des maladies cardio-vasculaires chez les personnes âgées (75 ans ou plus)

INFORMATIONS RÉCENTES

février 2020

Nouveautés en première ligne

- naltrexone + bupropione (Mysimba®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée

- cariprazine (Reagila®▼)

- tildrakizumab (Ilumetri®▼)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- clodronate (Bonefos®)
- estradiol + lévonorgestrel sous forme de patch (Feminova Plus®)
- lévonorgestrel par voie orale (Microlut®)

Autres modifications

- Clamoxyl® IM-IV
- Rotarix®, disponibilité limitée
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Troubles sexuels dus aux antidépresseurs: parfois persistants, même après l'arrêt du médicament

Nouveaux formulaires en ligne pour notifier des effets indésirables

Ce mois-ci dans les Folia

Dans ce numéro des Folia nous présentons, outre des données de pharmacothérapie, quelques informations pratiques (administratives) et pharmaco-économiques.

De nouveaux formulaires en ligne peuvent être utilisés pour rapporter les effets indésirables des médicaments à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Une décision de la Cour de justice de l'Union européenne garantit la transparence des rapports d'études cliniques. Ces rapports peuvent être consultés sur le site Web de l'EMA et informer sur les études cliniques soumises par les fabricants dans le cadre de la demande d'autorisation de nouveaux médicaments.

L'INAMI a récemment publié le top 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI en 2018 pour les médicaments du secteur ambulatoire. En haut de ce top 25 se trouvent les inhibiteurs du TNF, des antagonistes des interleukines, les anticoagulants oraux directs (AOD), certains traitements de l'hémophilie, de la sclérose en plaques et des anti-VIH. Certains principes actifs sont présents dans le top 25 depuis de nombreuses années, dont quelques IPP, quelques statines et le bisoprolol.

Le KCE (Centre fédéral d'expertise des soins de santé) vient de lancer un outil d'aide à la décision concernant l'usage des statines en prévention cardio-vasculaire primaire. Vous trouverez plus d'informations à ce sujet dans le présent numéro. Dans la rubrique "Folia 'Soins aux Personnes Âgées'", nous discutons les résultats d'une étude sur la place des statines dans cette même indication chez les personnes âgées.

Grossesse et allaitements: prise en charge des nausées et vomissements

Lors de la prise en charge des nausées et vomissements **pendant la grossesse**, il faut tenir compte des éléments suivants:

- Il est important de distinguer les plaintes moins sévères d'une hyperémèse gravidique, forme sévère des vomissements pendant la grossesse qui nécessite une prise en charge différente, impliquant souvent une hospitalisation.
- Les mesures non médicamenteuses sont à privilégier. Si celles-ci ne suffisent pas, un traitement médicamenteux peut être envisagé.
- La prudence s'impose dans la décision de prescrire un médicament et dans le choix du médicament, les symptômes survenant le plus souvent au moment critique de l'organogenèse. Il n'est pas évident d'interpréter les données de la littérature, étant donné leur nombre souvent limité et la faible qualité des preuves.
- Selon nos sources habituelles, le gingembre, la pyridoxine, la doxylamine et le métoclopramide peuvent être utilisés pendant la grossesse.

Selon nos sources habituelles, **pendant la période d'allaitement**, le gingembre, la pyridoxine, la dompéridone et le métoclopramide peuvent être utilisés.

Grossesse

Des nausées et des vomissements surviennent fréquemment en début de grossesse.

- Généralement, ces symptômes sont bénins et régressent spontanément ou grâce à des mesures non médicamenteuses. Ces mesures sont la base de la prise en charge et consistent en un régime alimentaire adapté, c.-à-d. une hydratation suffisante et en petites quantités (préférer des boissons froides) et le fractionnement des repas (préférer les plats froids, riches en protéines et en sucres et pauvres en graisses). De plus, l'évitement d'odeurs fortes et du repos sont recommandés¹. Pour d'autres mesures non médicamenteuses telles que l'acupuncture, on ne dispose pas de preuves valables d'une efficacité supérieure à celle d'un placebo^{1,2}.
- L'hyperémèse gravidique (*hyperemesis gravidarum*) consiste en des vomissements très intenses, avec des possibles répercussions néfastes sur la santé de la mère et sur le développement foetal. Dans ce cas, un traitement médicamenteux va de pair avec une prise en charge des éventuelles complications (déshydratation, troubles électrolytiques et métaboliques, carence nutritionnelle), très souvent en milieu hospitalier^{1,3}.

Prise en charge médicamenteuse

Lorsque les mesures non médicamenteuses ne suffisent pas, un traitement médicamenteux peut être envisagé. La prudence s'impose dans la décision de prescrire un médicament et dans le choix du médicament, les symptômes survenant la plupart du temps au moment critique de l'organogenèse.

Les données sur l'innocuité des antiémétiques exposés ci-dessous proviennent de nos sources habituelles, à savoir l'ouvrage *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk (Briggs)*, le site Web du "Bijwerkingencentrum Lareb" (Pays-Bas) et le site Web du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, France), ainsi que de quelques articles de la revue Prescrire¹⁻⁴. Les produits mentionnés ci-dessous ne sont cependant pas tous repris dans chacune de ces sources.

On ne dispose que de très peu de preuves de bonne qualité sur l'efficacité des médicaments antiémétiques dans la prise en charge des nausées et des vomissements pendant la grossesse.

Pour les médicaments homéopathiques, on ne dispose pas de preuves solides d'une efficacité supérieure au placebo^{1,2}.

Tableau. Recommandations de nos sources habituelles sur l'utilisation des antiémétiques pendant la grossesse

Antihistaminiques H1:

Doxylamine	Peut être utilisée.
Diphénhydramine	Peut être utilisée.
Méclozine	Retirée du marché en novembre 2019.
Diméhydrinate	Peut être utilisé.

Gastroprotecteurs:

Métoclopramide	Peut être utilisé.
Dompéridone	Ne peut être utilisé qu'en cas de vomissements intenses (voir Commentaires).
Alizapride	Déconseillée.

Antagonistes 5HT3:

Ondansétron	Ne peut être utilisé qu'en cas de vomissements intenses (voir Commentaires).
Autres antagonistes 5HT3	Déconseillés.

Corticostéroïdes:

Corticostéroïdes	Déconseillés.
------------------	----------------------

Compléments alimentaires:

Gingembre	Peut être utilisé.
Pyridoxine	Peut être utilisée.

Commentaires

- Il n'est pas évident d'évaluer les données disponibles chez la femme enceinte, étant donné leur nombre souvent limité et la faible qualité des preuves: il s'agit presqu'exclusivement de données épidémiologiques et de *case reports*, les résultats d'études chez l'animal étant difficilement extrapolables. De plus, le pourcentage de base des malformations congénitales (c.-à-d. lorsqu'aucun médicament n'est pris) est estimé à 2 à 4%, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats d'études quant au risque de malformations dû à un médicament. Ce manque de données de bonne qualité incite certaines firmes pharmaceutiques à prendre le moins de risques possibles et de ce fait, à déconseiller souvent l'usage de leur médicament pendant la grossesse et la période d'allaitement. Les données contenues dans les RCP ne sont donc pas d'une grande aide [voir Introduction 6.4. du Répertoire]. Il ne faut toutefois pas oublier l'aspect médico-légal dans ce contexte.
- En cas de plaintes légères à modérées**, il faut privilégier les mesures non médicamenteuses. Si ces mesures ne suffisent pas, la doxylamine peut être utilisée. Le métoclopramide (pendant max. 5 jours) est une bonne alternative.
- En cas de vomissements intenses**, le métoclopramide semble être le premier choix. Il vaut mieux utiliser l'ondansétron et la dompéridone (ce dernier seulement pendant une courte période) seulement en cas de vomissements intenses et échec du métoclopramide (voir détails dans le tableau). Vu les indices d'un risque légèrement accru de fentes labiopalatines, les autorités européennes ont quant à elles récemment décidé qu'il doit être mentionné dans le RCP que l'ondansétron ne peut être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse [voir Folia de février 2020]. Selon nos sources habituelles l'alizapride, les autres antagonistes 5HT3 et les corticostéroïdes sont déconseillés pendant la grossesse (voir tableau ci-dessus).
- La doxylamine est le seul antiémétique qui a pour indication dans le RCP le traitement des nausées et des vomissements pendant la grossesse. Pour les autres antiémétiques, il s'agit d'un usage *off-label* dans ce contexte.

Période d'allaitement

Lorsqu'un antiémétique est nécessaire chez une femme qui allait, il faut tenir compte du passage éventuel de ce médicament dans le lait maternel et des effets indésirables potentiels pour l'enfant allaité. Etant donné que la concentration du médicament dans le lait maternel suit le plus souvent la concentration dans le plasma, on administrera dans la plupart des cas le médicament juste après une tétée [voir Intro.6.4. de notre Répertoire].

On ne dispose que de très peu de données de bonne qualité sur l'innocuité des antiémétiques pendant la période d'allaitement. Selon nos sources habituelles:

- le gingembre, la pyridoxine, la dompéridone et le métoclopramide peuvent être utilisés. Le Lareb émet une préférence pour la dompéridone par rapport au métoclopramide.
- la doxylamine, la diphenhydramine, l'alizapride, les antagonistes 5HT3 et les corticostéroïdes sont déconseillés.

Sources

1 Premiers choix Prescrire. Nausées et vomissements bénins liés à une grossesse. Prescrire, actualisation avril 2018;

2 Vomissements intenses avec déshydratation chez les femmes enceintes. Prescrire, 2019 ; 39 : 754-760

3 Ondansétron et grossesse : un doute sur des malformations cardiaques. Prescrire, 2016 ; 36 : 25.

4 Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés. Prescrire, 2013 ; 33 : 594-600.

Bon à savoir

Le KCE lance un outil d'aide à la décision pour le traitement par statine en prévention cardio-vasculaire primaire

Lors de la publication de son rapport sur les statines en prévention primaire des incidents cardio-vasculaires¹ le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) annonçait déjà un outil d'aide à la décision (voir Folia de juin 2019). Celui-ci vient d'être lancé le 23 janvier 2020 sur www.statines.kce.be. En s'appuyant sur le tableau SCORE, cet outil calcule le risque qu'ont des patients sans (antécédents de) maladies cardio-vasculaires de décéder d'un infarctus ou d'un AVC dans les 10 ans, et propose une estimation du bénéfice potentiel d'un traitement par statine. Pour plus d'information, voir le communiqué de presse du KCE.

Étant d'avis que cet outil peut être utile dans la prise de décision partagée ("*shared decision making*"), qui est recommandée à l'échelle nationale et internationale lorsqu'il s'agit de décider d'instaurer ou non un traitement par statine en prévention primaire, le CBIP soutient donc cet outil. En cas de prise de décision partagée, le médecin et le patient décident ensemble d'initier ou non un traitement par statine après une évaluation approfondie des avantages et des inconvénients liés au traitement (voir Folia de juin 2019).

Le CBIP signale toutefois que l'outil évalue seulement l'effet d'un traitement par statine, mais pas celui d'autres mesures (non médicamenteuses) telles que le sevrage tabagique, l'adaptation de ses habitudes alimentaires ou un traitement antihypertenseur. De nombreuses incertitudes subsistent quant à l'effet exact de certaines mesures et surtout quant à leur évolution dans le temps (ainsi, il n'est pas clair à partir de quand un fumeur qui arrête de fumer retrouve le niveau de risque d'un non-fumeur). Les études à ce sujet sortaient du cadre des objectifs du rapport KCE et du développement de l'outil. L'outil ne doit donc pas être utilisé pour comparer l'effet d'autres interventions avec celui d'un traitement par statine.

De plus, l'outil ne permet pas d'estimer l'effet d'un traitement par statine chez les personnes de plus de 65 ans, étant donné que le tableau SCORE n'est pas validé pour les plus de 65 ans.

Le CBIP tient à rappeler que les mesures non médicamenteuses doivent toujours être la première étape dans la prise en charge du risque cardio-vasculaire.

Sources spécifiques

1 Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Sur: <https://kce.fgov.be/fr/le rôle-des-statines-dans-la-prévention-primaire-des-incidentes-cardiovasculaires>

Bon à savoir

Le top 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI pour les médicaments du secteur ambulatoire en 2018

Comme il le fait chaque année, l'INAMI a récemment publié les dépenses réalisées pour les médicaments dans le secteur ambulatoire¹. Il s'agit du top 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI en 2018 pour les médicaments remboursés délivrés par les officines publiques. Les dépenses de l'INAMI pour les médicaments du top 25 s'élèvent au total à environ 940.500.000 euros. Le top 25 représente 35% du montant total des dépenses pour les médicaments remboursés délivrés par les officines publiques. Outre ces 25 principes actifs, il existe 724 autres principes actifs remboursés dans le secteur ambulatoire. Les dépenses sont classées par principe actif.

Quelques commentaires sur cette liste

- D'une part, cette liste contient **des médicaments coûteux utilisés par un nombre limité de patients** tels que (1) les inhibiteurs du TNF adalimumab (1^{er} rang dans le top 25), étanercept et golimumab, et les antagonistes des interleukines sécukinumab et ustekinumab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies immunitaires, (2) des facteurs de coagulation pour les patients hémophiles, (3) le fumarate de diméthyle pour le traitement de la sclérose en plaques, et (4) un certain nombre de combinaisons d'inhibiteurs du VIH.
- D'autre part, la liste contient **des médicaments moins coûteux qui sont utilisés par un nombre bien plus grand de patients**. Parmi ces médicaments, on compte quelques "vieux habitués" du top 25.
 - Les **IPP** pantoprazole (3^e rang dans le top 25) et oméprazole représentent ensemble environ 2.000.000 d'utilisateurs. Les données ne permettent pas de déterminer s'il s'agit de traitements de courte durée ou de traitements chroniques. Pour le total de ces deux IPP, on observe peu de changements au cours des 4 dernières années (les top 25 de 2015 à 2018), que ce soit en termes du nombre d'utilisateurs, du nombre de DDD (*Defined Daily Doses* ou doses moyennes journalières) ou du montant pour l'INAMI. En 2017, l'INAMI a décidé de ne plus rembourser les grands conditionnements d'IPP à dose élevée pour le traitement symptomatique des pathologies gastro-duodénales classiques (ulcères et reflux) (voir à ce sujet les Folia de juillet 2017). Cette mesure ne semble pas avoir eu un impact significatif en 2018, et on constate même une légère augmentation en 2018, par rapport à 2017, du nombre d'utilisateurs, des dépenses et du nombre de DDD (pour l'oméprazole et le pantoprazole considérés ensemble). Pour info: le e-learning du CBIP "Utilisation prolongée d'IPP" aide à déterminer pour quels patients il est préférable d'arrêter leur traitement par IPP, à effectuer un rapport bénéfice/risque de l'utilisation prolongée d'IPP, à établir un schéma d'arrêt progressif sur mesure du patient, à guider le patient dans son arrêt progressif et à suggérer des alternatives si un arrêt complet a échoué. Un "schéma de sevrage" (destiné aux médecins) et une "Fiche pour le patient" peuvent être téléchargés. L'INAMI a publié récemment, en collaboration avec Test-Achats, un dépliant et une brochure pour patients sur le bon usage des IPP dans le traitement des maux d'estomac.
 - Les **statines** atorvastatine, rosuvastatine et simvastatine. La rosuvastatine, qui occupait le 4^e rang en 2017, tombe au 23^e rang, et l'atorvastatine est désormais la première statine (13^e rang). La chute dans le top 25 de la rosuvastatine ne s'explique pas par une diminution du nombre d'utilisateurs (elle représente toujours environ 22% des utilisateurs de statines), mais par une baisse des dépenses de l'INAMI grâce au lancement des génériques au cours de l'année 2017-2018. Cette forte consommation persistante de la rosuvastatine n'est toujours pas étayée par les données scientifiques (voir Folia de juillet 2015), qui justifient un champ d'application limité de la rosuvastatine.
 - Le **β-bloquant bisoprolol**.
- En 2018, le top 25 comprend les quatre **anticoagulants oraux directs** (AOD) disponibles, dont deux dans le top 5: le rivaroxaban (2^e rang) et l'apixaban (4^e rang); l'édoxaban apparaît pour la première fois dans le top 25. Pour info: dans les Folia de janvier 2020, nous discutons en détail de la place des AOD (en les positionnant les uns par rapport aux autres et par rapport aux antagonistes de la vitamine K) dans la prévention et le traitement des événements thromboemboliques.
- Il reste surprenant que la **palipéridone** et le **dénosumab** figurent dans le top 25.
 - La palipéridone, le métabolite actif de la rispéridone, figure dans le top 25 depuis 2014 déjà. Rien ne prouve pourtant sa supériorité par rapport aux autres antipsychotiques, que ce soit en termes d'efficacité ou de risques, et elle coûte beaucoup plus cher à la communauté (pas au patient) que certains autres antipsychotiques. Il n'y a donc aucune raison de privilégier la palipéridone par rapport aux autres antipsychotiques [voir Folia de janvier 2015 (Nouveautés 2009, état de la question 5 ans plus tard) et Folia de janvier 2017 (Informations récentes suite à la commercialisation de la suspension injectable à libération prolongée pour administration trimestrielle dans le traitement d'entretien de la schizophrénie)].
 - Le dénosumab, utilisé dans le traitement de l'ostéoporose et certaines tumeurs avec métastases osseuses, figure dans le top 25 depuis 2013 déjà. Dans la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose post-ménopausique, le dénosumab n'est cependant pas un premier choix, mais peut être envisagé lorsque les bisphosphonates oraux sont contre-indiqués ou non

tolérés. Les effets indésirables restent un point d'attention [voir Folia de janvier 2017].

La prescription rationnelle consiste à choisir un traitement qui s'appuie sur les meilleurs arguments scientifiques, tout en tenant compte également de son prix. On s'intéressera bien évidemment prioritairement au bénéfice que représente un traitement en termes de santé pour le patient, mais le coût qu'il représente pour le patient et pour la communauté est aussi un facteur important.

Sources spécifiques

1 Infospot. Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2018. Su <http://www.inami.fgov.be/>, cliquez sur "Publications" et tapez "Infospot" dans la barre de recherche, publication du 06/12/2019

Bon à savoir

L'ajout d'inositol à l'acide folique n'augmente pas la fertilité chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques

Des compléments alimentaires à base d'inositol sont proposés aux femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques pour augmenter leur fertilité. Une *Cochrane Review* publiée en 2018 a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'inositol (alias myo-inositol) dans cette indication. Les études disponibles sont de (très) faible qualité méthodologique. Il n'y a donc pas de preuve que l'ajout d'inositol à l'acide folique permet d'augmenter le taux de grossesses et de diminuer le risque de fausses couches. L'effet de l'acide folique n'a pas été étudié ici et n'est en soi pas clair.

Sources spécifiques

Showell MG et al., Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Review). *The Cochrane database of Systematic Reviews*, 2018 : 12; CD012378. DOI 10.1002/14651858.CD012378.pub2.

Bon à savoir

Une décision de la Cour de justice de l'Union européenne garantit la transparence des rapports d'études cliniques

Le CBIP, ainsi que d'autres organisations (notamment Test Achats, *Kom Op Tegen Kanker* et le Fonds Anticancer), est très satisfait de la décision de la Cour de justice de l'Union européenne du 22 janvier¹. La Cour a statué que les rapports d'études cliniques (*clinical study reports*) ne bénéficiaient pas d'une "présomption générale de confidentialité" et que les citoyens ont le droit d'accéder librement à ces documents. La décision de la Cour fait suite à la procédure judiciaire qu'une firme pharmaceutique avait engagée pour empêcher l'Agence européenne des médicaments (EMA) de publier des rapports d'études cliniques. Ces rapports peuvent être consultés sur le site web de l'EMA et contiennent des informations sur les études cliniques soumises par le fabricant dans le cadre de la demande d'autorisation de nouveaux médicaments.

Avec cette décision, la Cour garantit la transparence de l'une des sources d'informations les plus importantes sur l'efficacité et la sécurité des médicaments, et soutient la politique de transparence de l'EMA concernant les rapports d'études cliniques (voir le site Web de l'EMA et voir également une analyse (critique) dans les Folia d'avril 2015).

C'est également une bonne nouvelle pour les milliers de patients qui participent de manière désintéressée aux essais cliniques, et le font dans l'intérêt de la science et non dans celui de l'industrie pharmaceutique.

Sources spécifiques

¹ Site Web de l'EMA (communiqué de presse du 22/01/20) et site Web de Test Achats (communiqué de presse du 22/01/20)

Bon à savoir

Enquête nationale en ligne sur l'utilisation des somnifères, avec la collaboration des pharmaciens

Malgré les campagnes de sensibilisation annuelles menées par le Service Public Fédéral (SPF) Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, la consommation de somnifères et de calmants reste préoccupante en Belgique. C'est pourquoi L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) lancera, au mois de février, une enquête nationale en ligne sur l'utilisation des benzodiazépines et des Z-drugs (zolpidem et zopiclone) dans les troubles du sommeil. L'enquête est réalisée avec le concours des associations professionnelles APB et OPHACO.

Pour en savoir plus, voir le site Web de l'AFMPS.

Statines chez les personnes âgées (75 ans ou plus) en prévention cardio-vasculaire primaire?

L'efficacité des statines en prévention cardio-vasculaire primaire chez les personnes âgées a fait l'objet d'une étude de cohorte rétrospective, menée en Espagne à partir d'une base de données de première ligne. Les statines n'étaient pas associées à une diminution du nombre d'événements cardio-vasculaires ou à une baisse de la mortalité toutes causes confondues chez les patients âgés de plus de 85 ans ou chez les patients de plus de 74 ans non diabétiques. Un effet modeste a été observé chez les patients diabétiques âgés de 74 à 85 ans.

Vu le manque de preuves et la vulnérabilité de cette population, le CBIP rappelle que les statines doivent être prescrites avec prudence et que la prescription ou la déprescription de statines doit se faire préférablement dans le cadre d'une prise de décision partagée (*shared decision making*), comme déjà mentionné dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées.

Contexte

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) rapporte une augmentation de la prescription de statines en Belgique. L'augmentation du nombre de maladies cardio-vasculaires y contribue certainement, mais d'autres facteurs, comme la diminution des prix par l'introduction de produits génériques et l'élargissement des critères de remboursement, ont clairement contribué à une plus large prescription¹. Le bénéfice des statines est cependant controversé chez les personnes âgées, spécialement après l'âge de 75 ans, où elles n'ont pas de plus-value démontrée, surtout en prévention primaire²⁻⁴. De plus, dans ce groupe d'âge, le lien entre le LDL-cholestérol et le risque cardio-vasculaire est moins clairement démontré: une étude de 2019, qui a regroupé et analysé les données de 2.667 patients de plus de 75 ans sans maladie cardio-vasculaire provenant de 4 grandes études de cohorte prospectives, n'a trouvé aucun lien entre le LDL-cholestérol et le risque cardio-vasculaire⁵. Or, ce groupe des 75 ans et plus est le plus sensible aux effets indésirables et interactions médicamenteuses, comme mentionné dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées.

Nouvelle étude

Une étude épidémiologique (étude de cohorte rétrospective) menée en Espagne a évalué l'efficacité des statines en prévention primaire chez des personnes âgées (à partir de 75 ans) en bonne santé⁶. Les auteurs ont utilisé une base de données de première ligne validée et ont inclus près de 47.000 patients. De ceux-là, 16% ont commencé à prendre une statine.

Les statines n'étaient associées à aucun bénéfice chez les patients de 85 ans ou plus: on n'a pas observé de réduction de la mortalité ni des événements cardio-vasculaires. De même, chez les patients entre 75-84 ans non diabétiques, le traitement par statine n'a pas été associé à une diminution du nombre d'événements cardio-vasculaires ni à une réduction de la mortalité *toutes causes confondues*. En revanche, chez les patients entre 75-84 ans diabétiques traités par statines, l'étude rapporte une réduction relative du nombre d'événements cardio-vasculaires de 24% et de la mortalité *toutes causes confondues* de 16%. Les auteurs n'ont pas observé d'augmentation du risque de myopathie, de toxicité hépatique ou de diabète de type 2 suite à l'utilisation de statines.

Discussion critique

L'étude s'appuie sur une base de données de première ligne (les patients institutionnalisés étaient exclus) et est ainsi pertinente pour la pratique clinique de première ligne. Ce type de bases de données présente toutefois des limites du fait que les données n'ont pas été collectées en fonction de l'étude et qu'elles ont été enregistrées par divers professionnels de la santé. De plus, l'observance thérapeutique n'a pas été évaluée. Ces éléments peuvent influencer le résultat final. Il ne faut pas oublier non plus que des analyses en sous-groupes (ici, les patients diabétiques de 75 à 84 ans) ont moins de poids lorsque l'analyse primaire n'est pas concluante.

Ce message de prudence est renforcé par la publication d'une mise à jour de la grande méta-analyse élaborée par le *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* avec analyse en sous-groupes selon l'âge qui fournit peu de preuves du bénéfice de l'utilisation des statines en prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 75 ans⁷. La méta-analyse des données individuelles des participants incluait 28 études randomisées avec au moins 1.000 participants et avec une durée de traitement d'au moins 2 ans (4,9 ans en moyenne). Seulement 8% (14.483 patients) des patients inclus avait 75 ans ou plus. Dans ce groupe d'âge, les auteurs concluent à une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs, mais seulement en prévention cardio-vasculaire secondaire, et sans influence sur la mortalité cardio-vasculaire.

Conclusion

Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, les statines ne sont pas sélectionnées en prévention primaire, ce qui est confirmé par cette étude. Selon l'étude, l'utilisation chez les diabétiques entre 75 et 84 ans pourrait avoir un effet positif mais limité; des recherches plus approfondies sont nécessaires à ce sujet. Ce message rejoint celui du Formulaire qui préconise, chez les sujets âgés de 65 à 80 ans, de ne prendre en considération l'utilisation de statines en prévention primaire que si le risque cardio-vasculaire est très élevé.

Il ressort ainsi de cette analyse que la prescription ou la déprescription de statines doit être décidée en fonction de chaque patient individuel, en concertation avec celui-ci, mais que l'avantage prévisible est tout au plus limité. D'ailleurs, l'article dans le Folia de juin 2019, qui analyse le rapport du KCE à propos de l'utilisation des statines en prévention primaire dans la population générale, décrit bien que le rapport bénéfice/risque des statines en prévention primaire n'est favorable que chez les personnes présentant un risque cardio-vasculaire élevé et souligne l'importance de la décision partagée (*shared decision making*).

Sources spécifiques

- 1** Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Sur: <https://kce.fgov.be/fr/le rôle-des-statines-dans-la-prévention-primaire-des-incidentes-cardiovasculaires>
- 2** Retornaz F, Beliard S, Gremiaux E, Chiche L, Lagarde L et al. Statine et pathologies cardiovasculaires après 75 ans. Rev Med Interne. 2016;37:625-31. doi: 10.1016/j.revmed.2016.06.001
- 3** Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. Eur J Intern Med. 2018;50:33-40. doi: 10.1016/j.ejim.2017.12.011
- 4** Schwartz JB. Primary prevention: Do the very elderly require a different approach? Trends Cardiovasc Med. 2015;25:228-39. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.010
- 5** Nanna MG, Navar AM, Wojdyla D, Peterson ED. The association between low-density lipoprotein cholesterol and incident atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: results from the National Institutes of Health Pooled Cohorts. J Am Geriatr Soc. 2019;67:2560-7. doi: 10.1111/jgs.16123
- 6** Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. BMJ. 2018;362:1-4. doi: 10.1136/bmj.k3359
- 7** Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393:407-15. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1

Informations récentes février 2020

Nouveautés en première ligne

- naltrexone + bupropione

Nouveautés en médecine spécialisée

- cariprazine
- tildrakizumab

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- clodronate
- estradiol + lévonorgestrel sous forme de patch
- lévonorgestrel par voie orale

Autres modifications

- Clamoxyl® IM-IV
- Rotarix®
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

▼: 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

naltrexone + bupropione (Mysimba®▼)

Le Mysimba®▼ (chapitre 20.2.3.) est une association fixe de **naltrexone + bupropione** ayant pour indication, en complément de modifications de l'hygiène de vie, la prise en charge du poids chez les adultes obèses ou en surcharge pondérale (Indice de Masse Corporelle: IMC $\geq 27\text{kg}/\text{m}^2$) avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire.

Avis du CBIP: L'association naltrexone + bupropione n'apporte pas de plus-value dans la prise en charge des problèmes de surpoids et d'obésité. Son effet sur le poids est modeste et inconnu à long terme. On ne sait pas non plus si elle apporte un bénéfice en terme de morbi-mortalité. Elle expose à des effets indésirables très fréquents et son profil de sécurité cardiovasculaire n'est à ce jour pas connu. Une alimentation saine et une activité physique régulière restent la base de la prise en charge du surpoids et de l'obésité (voir aussi la Fiche de transparence "Obésité"). Le National Institute for Clinical Excellence anglais (NICE) et La Revue Prescrire ne recommandent pas non plus ce traitement.

Indication selon le RCP

- En complément d'un régime alimentaire réduit en calories, et d'une activité physique augmentée, pour la prise en charge du poids chez les adultes ayant un IMC de
 - $\geq 30\text{ kg}/\text{m}^2$ (obésité) ou
 - $\geq 27\text{kg}/\text{m}^2$ et $< 30\text{ kg}/\text{m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (e.a. diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée).
- Le traitement doit être arrêté après 16 semaines si le patient n'a pas perdu au moins 5% du poids corporel initial.

Efficacité

- L'association naltrexone + bupropione a été évaluée versus placebo et en complément de conseils d'hygiène de vie dans différentes études chez des patients obèses ou en surpoids hypertendus, avec ou sans dyslipidémie. Une étude a également inclus des patients diabétiques. Une méta-analyse des données a montré une réduction moyenne du poids de 5 kg versus placebo. Le taux d'abandon moyen était élevé (50%). Dans ces études, la durée de traitement était de 6 mois à un an. Il n'y a pas de données sur un éventuel maintien de l'effet au-delà d'un an ou sur un effet rebond à l'arrêt du traitement.¹
- Il n'existe pas d'étude versus d'autres traitements de l'excès pondéral.
- Une revue systématique a évalué l'effet notamment de cette association sur les facteurs de risque cardiovasculaires. Pour la naltrexone + bupropione, un effet modeste a été observé sur le HDL (+ 2,5mg/dl), et un effet négligeable sur le tour de taille et

la glycémie².

- Comme pour d'autres traitements du poids, il n'existe pas de données sur la prévention des événements cardiovasculaires ou sur la mortalité^{3,4}.
- Le NICE et La Revue Prescrire ne recommandent pas ce traitement.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (10%) sont: anxiété, insomnie, agitation, céphalées, troubles gastro-intestinaux, arthralgies et myalgies. Des réactions allergiques, palpitations, douleurs thoraciques et modifications de l'ECG sont aussi rapportés.
- Les contre-indications comprennent: hypertension artérielle non contrôlée, antécédents de convulsions, troubles bipolaires ou troubles du comportement alimentaire (anorexie-boulimie), tumeur du système nerveux central, sevrage d'alcool ou de benzodiazépines, traitement concomitant par naltrexone, bupropione ou IMAO, prise chronique d'opioïdes, insuffisance hépatique sévère.
- La prudence est recommandée en cas de risque suicidaire, autres symptômes neuropsychiatriques, augmentation de la pression artérielle ou maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale modérée .
- En 2011, la FDA américaine a d'abord refusé la mise sur le marché de l'association naltrexone + bupropione, puis a mandaté une étude pour évaluer le risque cardiovasculaire en raison d'une suspicion d'augmentation de la pression artérielle. Cette étude (LIGHT study) sur 9000 patients, d'une durée prévue de 5 ans, a été interrompue prématurément pour des problèmes de divulgation précoce de résultats intermédiaires et une nouvelle étude a été mandatée, dont les résultats seront connus en 2022⁵⁻⁷.
- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Notamment, la naltrexone est un antagoniste des opioïdes, et peut diminuer leur efficacité. La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé^{8,9}.

Posologie Dose initiale 1 compr. p.j. à augmenter progressivement sur 4 semaines jusqu'à 4 compr. p.j. en 2 prises.

Coût 98€ pour 112 comprimés, non remboursé au 1^{er} février 2020.

Nouveautés en médecine spécialisée

cariprazine (Reagila®▼)

La cariprazine (Reagila®▼, chapitre 10.2.4.) est une nouvel antipsychotique atypique proche de l'aripiprazole ayant pour indication le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Avis du CBIP: La cariprazine n'apporte pas de plus-value dans la prise en charge de la schizophrénie. Elle semble exposer à plus de risques d'effets indésirables notamment graves et d'akathisies que d'autres antipsychotiques.

Efficacité

- La cariprazine a été évaluée versus placebo et s'est avérée globalement supérieure sur les symptômes de la schizophrénie. Ces preuves sont de qualité généralement très faible.
- La cariprazine a été évaluée versus rispéridone et n'a montré qu'une différence non cliniquement pertinente (réduction de 1,5 point sur une échelle de 28 points). Des données comparatives indirectes n'ont pas montré de différence versus aripiprazole ou rispéridone¹⁰⁻¹¹.

Innocuité

- Dans les essais cliniques, l'akathisie, les effets indésirables ainsi que les effets indésirables graves ont été plus fréquents avec la cariprazine qu'avec d'autres antipsychotiques (aripiprazole et rispéridone).
- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: prise de poids, trouble de l'appétit, dyslipidémie, troubles du sommeil, anxiété, akathisie, parkinsonisme, sédation, vertiges, dystonies et syndromes extrapyramidaux, vision trouble, tachyarythmie, hypertension, troubles gastro-intestinaux, fatigue, élévation des enzymes hépatiques et des CPK.
- La prudence est conseillée en cas de maladie de Parkinson, convulsions, risque cardiovasculaire, diabète, démence.

- Il est recommandé d'être attentif au risque suicidaire, à la survenue d'akathisie, dyskinésies tardives, symptômes oculaires (cataracte), syndrome malin des antipsychotiques, modifications de l'ECG, prise de poids.
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace jusqu'à 10 semaines après l'interruption du traitement.
- La cariprazine a une longue demi-vie (une semaine), ce qui peut compliquer la prise en charge lors d'effets indésirables, et impose une surveillance de plusieurs semaines lors de changements de doses.
- La cariprazine est un substrat du CYP3A4, et dans une moindre mesure du CYP2D6(voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 est contre-indiquée. La cariprazine inhibe aussi la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.)¹².

Posologie Dose initiale de 1,5 mg p.j. en une prise, avec un maximum de 6 mg p.j..

Coût Entre 77 et 104€ par mois, en fonction de la posologie, non remboursé au 1^{er} février 2020.

tildrakizumab (Ilumetri®▼)

Le **tildrakizumab (Ilumetri®▼, chapitre 12.3.2.2.)** est un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 23 (IL-23), ayant pour indication le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Il expose principalement à un risque infectieux.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: infections des voies respiratoires supérieures et intestinales, troubles gastro-intestinaux, céphalées, dorsalgies et douleur au site d'injection.
- Le tildrakizumab est contre-indiqué en cas d'infection évolutive et grave.
- Un risque de cancer n'est pas exclu (0,2% vs 0% avec placebo).
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace jusqu'à 17 semaines après l'arrêt du traitement¹³⁻¹⁵.

Posologie Deux injections S.C. de 100 mg à 4 semaines d'intervalle puis une fois toutes les 12 semaines.

Coût 2800 € pour une injection de 100mg, non remboursé au 1^{er} février 2020.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

clodronate (Bonefos®)

Il n'existe plus de spécialité à base de **clodronate (Bonefos®, chapitre 9.5.2.)**. D'autres bisphosphonates sont disponibles pour la prise en charge de l'ostéoporose (voir Répertoire 9.5.).

estradiol + lévonorgestrel sous forme de patch (Feminova Plus®)

Il n'existe plus de dispositif transdermique associant **l'estradiol et le lévonorgestrel (Feminova Plus®, chapitre 6.3.2.2.)** pour le traitement substitutif de la ménopause. D'autres traitements substitutifs sont disponibles (voir Répertoire 6.3.2.). Dans la ménopause, la substitution hormonale n'est pas systématique et ne doit se faire que si les symptômes de la patiente l'exigent, et pour un temps limité (voir Répertoire 6.3. et Folia novembre 2019).

lévonorgestrel par voie orale (Microlut®)

Il n'existe plus de spécialité à base de **lévonorgestrel oral** à usage contraceptif (**Microlut®, chapitre 6.2.2.1.**). Le désogestrel, un autre progestatif, est encore disponible. Pour le positionnement des progestatifs dans la contraception, voir Répertoire 6.2.

Autres modifications

Clamoxyl® IM-IV

Le Clamoxyl® IM-IV est de nouveau disponible, après avoir été en disponibilité limitée depuis juillet 2019 pour cause de pénurie de matière première (voir communiqué AFMPS juillet 2019 et janvier 2020).

Rotarix®, disponibilité limitée

La disponibilité du vaccin Rotarix® est actuellement limitée. Les doses encore disponibles sont réservées à l'achèvement des programmes de vaccination déjà commencés. En effet, il est recommandé que les nourrissons ayant déjà reçu une première dose de Rotarix® terminent la vaccination avec le même vaccin (2 doses au total avec un intervalle d'au moins 4 semaines). L'AFMPS a accordé une dérogation à GSK pour importer des lots de Rotarix® de l'étranger. Le Rotateq® peut être utilisé pour les nouvelles vaccinations contre le rotavirus. Dans ce cas, 3 doses sont nécessaires avec un intervalle minimum de 4 semaines entre chaque dose. Pour le positionnement du vaccin antirotavirus par le CBIP, voir Répertoire, chapitre 12.1.1.10.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- L'**emicizumab (Hemlibra®)** et l'**axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)**, non encore commercialisés, ainsi que le **pembrolizumab (Keytruda®▼** , chapitre 13.6.) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le **larotrectinib (Vitrakvi®)** non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS (Hemlibra®, Yescarta®, Keytruda®, Vitrakvi®).

Sources spécifiques

1 Naltrexone/bupropion for obesity, Drug and Therapeutics Bulletin (2017 Jan 1) 55 (11): 126-129.

2 Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis, Khera et al, JAMA (2016 Jan 1) 315 (22): 2424-2434.

3 Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension, Siebenhofer et al, Cochrane Database Syst Rev (2016 Jan 1) 3: CD007654.

4 Naltrexone extended-release plus bupropion ;extended-release for treatment of obesity, JAMA (2015 Jan 1) 313: 1213-4.

5 Effect of naltrexone-bupropion on major cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors : a randomized clinical trial, Nissen et al, JAMA (2016 Jan 1) 315 (10): 990-1004.

6 Evaluation of the cardiovascular risk of naltrexone-bupropion, JAMA (2016 Jan 1) 31 (10): 984-6.

7 Bupropione + naltrexone (Mysimba): trop de risques pour la perte de quelques kilos, La Revue Prescrire (2015 Jan 1) 35 (380): 406-12.

8 Mysimba®, Résumé des Caractéristiques du Produit

9 Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity, NICE Technology appraisal guidance (2017 Jan 1)

10 Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, Huhn et al, Lancet (2019 Jan 1), [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)

11 Cariprazine et schizophrénie, La Revue Prescrire (2019 Août 1) 39 (430): 571-73.

12 Reagila®, Résumé des Caractéristiques du Produit

13 Ilumetri®, Résumé des Caractéristiques du Produit

14 Tildrakizumab, Australian Prescriber 2019 ;42 :40-1

15 Tildrakizumab, een nieuwe IL-23-remmer bij plaque psoriasis, Pharma Selecta 2019

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Troubles sexuels dus aux antidépresseurs: parfois persistants, même après l'arrêt du médicament

Il est bien connu que les antidépresseurs peuvent provoquer des troubles sexuels. Il ressort d'une évaluation effectuée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS: citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN: duloxétine, venlafaxine) exposent à des troubles sexuels pouvant **persister longtemps, même après l'arrêt de l'antidépresseur**^{1,2}. On ignore combien de temps les troubles sexuels peuvent persister; cette question fait l'objet d'un suivi au niveau européen. Les troubles sexuels les plus fréquemment rapportés sont: troubles de l'érection, perte de libido, hypoesthésie de la région génitale, anorgasmie et émoussement émotionnel. Le PRAC a examiné les données disponibles dans la base de données européenne EudraVigilance et dans la littérature, ainsi que les données fournies par les firmes qui commercialisent ces médicaments. Après évaluation, le PRAC a décidé que les RCP et les notices des ISRS et des IRSN devaient être adaptés et mentionner que des cas de troubles sexuels persistant longtemps, malgré l'arrêt de l'antidépresseur, ont été rapportés. Les données concernant la vortioxétine (un antidépresseur introduit récemment) et la clomipramine ont également été étudiées, mais il n'y avait aucune preuve de troubles sexuels persistants pour ces médicaments.

Commentaire du CBIP. L'évaluation par l'EMA a été effectuée à la demande des experts en pharmacovigilance associés à l'organisation RxISK, ayant pour objectif de sensibiliser les patients à leur traitement médicamenteux et de collecter des données (par des notifications de patients) sur les effets indésirables des médicaments³.

La dapoxétine, un ISRS indiqué dans l'éjaculation précoce, n'a pas été évaluée, mais des effets indésirables similaires ne peuvent être exclus; certains troubles sexuels figurent parmi les effets indésirables du RCP.

Sources spécifiques

1 PRAC recommendation adopted at the 13-16 May 2019, via https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf

2 Antidépresseurs IRS : troubles sexuels persistants. La Revue Prescrire 2019; 39: 743

3 RxISK <https://rxisk.org/ema-acknowledges-persistent-sexual-dysfunction-after-ssris-snris/>

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Nouveaux formulaires en ligne pour notifier des effets indésirables

L'AFMPS a créé de nouveaux formulaires en ligne pour les professionnels de la santé permettant de signaler les effets indésirables des médicaments: www.notifyuneffetindesirable.be. Ils ont été rédigés de manière plus logique et conviviale. La procédure d'enregistrement a également été simplifiée. Il n'est plus nécessaire d'avoir un login. Vous avez toutefois la possibilité de vous connecter avec votre carte eID afin de garder une vue d'ensemble de vos notifications.

Pour plus d'informations, voir le site Web de l'AFMPS.

Vous souhaitez en savoir plus sur la notification des effets indésirables? Notre e-learning "Notification d'effets indésirables" vous guide pas à pas dans l'utilisation du nouveau formulaire en ligne.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.