Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2024

FOCUS

Chaque médicament au bon moment ! Partie 2 : lors des repas

Quel est le meilleur moment pour prendre un médicament ? Dans ce deuxième article de notre série, nous abordons certains médicaments pour lesquels la prise autour d'un repas est nécessaire : certains antibiotiques, anti-inflammatoires et médicaments contre le diabète.

LU POUR VOUS

Nouvelles indications à valeur thérapeutique moins forte que l'indication initiale

De plus en plus souvent, de nouvelles indications thérapeutiques sont ajoutées à un médicament autorisé. Pour ces nouvelles indications, le médicament a souvent une valeur ajoutée plus limitée que pour sa première indication.

Modification des critères d'évaluation primaires en cours d'étude

Des critères d'évaluation primaires qui sont ajustés en cours d'étude ? Dans les études cliniques randomisées menées en oncologie, ce n'est pas exceptionnel. Mais ceci est rarement signalé dans les publications d'étude.

ACTUALITÉS

BPCO : nouvelle initiative de « Bon Usage des Médicaments » en officine

Depuis le 1er avril 2024, vous pouvez proposer des entretiens d'accompagnement réalisés par le pharmacien à vos patients atteints de BPCO. Quelles sont les conditions et comment fonctionne ce BUM ?

Le Répertoire "édition 2024": deuxième série de chapitres mis à jour

Les chapitres suivants du Répertoire viennent d'être mis à jour et publiés **: Système respiratoire**, **Système hormonal**, **Pathologies ostéo-articulaires**, **Infections**, **Médicaments antitumoraux**, **Ophtalmologie** et **Anesthésie**. Voici un aperçu des principales modifications.

Le registre de grossesse BELpREG

Depuis 2022, le projet BELpREG recueille des données sur la consommation de médicaments pendant la grossesse, à l'aide de questionnaires en ligne. Toute femme enceinte est invitée à y participer, lisez ici comment.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- lévofloxacine + dexaméthasone ophtalmique (Ducressa®)

Nouveautés en oncologie

- glofitamab (Columvi®▼)

Nouvelles indications

- dapagliflozine (Forxiga®)
- vaccin pneumocoque 20-valent (PCV20, Prevenar20®, auparavant Apexxnar®)

Retours sur le marché

- frovatriptan (Frovatex®)

Remboursements

- Aciclovir Sandoz® 200 et 800 mg
- midazolam (Buccolam®)
- vaccin influenza hautement dosé (Efluelda®)

Arrêts de commercialisation

- cyprotérone 10 mg (Androcur® 10 mg)

Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

- darvadstrocel (Alofisel®)
- miconazole gel oral (Daktarin® gel oromuq.)

Indisponibilités critiques en ambulatoire

- acide acétylsalicylique inj. 500 mg (Aspégic®, Acide acétylsalicylique Sandoz®)
- bléomycine
- olanzapine inj. 300 mg (Zypadhera® inj. 300 mg)

PHARMACOVIGILANCE

Colchicine: rappel du risque de surdosage

La Revue *Prescrire* rappelle la marge thérapeutique étroite de la colchicine. Un surdosage peut avoir des conséquences graves. La posologie doit donc être strictement respectée, en prêtant attention à la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique et aux nombreuses interactions.

Prise d'un AINS avec un ISRS : risque augmenté de saignement digestif

La Revue *Prescrire* rappelle le risque accru de saignements gastro-intestinaux lors de l'association d'un ISRS et d'un AINS. Une méta-analyse d'études observationnelles montre une augmentation du risque d'un facteur 2 (par rapport à un ISRS seul) et d'un facteur 1,5 (par rapport à un AINS seul).

Chaque médicament au bon moment ! Partie 2 : lors des repas

Dans le premier article Folia de cette série, nous discutions des médicaments qui doivent être pris (le matin) à jeun. Dans cet article, nous aborderons les médicaments qui doivent être pris **autour d'un repas**. Cet article n'est pas exhaustif, il concerne les médicaments couramment utilisés. Nous discuterons de certains antibiotiques, antiparasitaires et antimycosiques, des anti-inflammatoires et des médicaments contre le diabète.

Les antibiotiques

Acide clavulanique

L'incidence des troubles gastro-intestinaux et des diarrhées est plus élevée avec l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique qu'avec l'amoxicilline seule (voir 11.1.1.1.4. Amoxicilline + acide clavulanique).
La prise d'amoxicilline + acide clavulanique **au cours d'un repas permet de réduire l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements), mais pas leur gravité**.[1,2]

Nitrofurantoïne

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal peut augmenter la biodisponibilité et la tolérance gastro-intestinale de la nitrofurantoïne.[2, 3]
La nitrofurantoïne doit donc être prise **de préférence au moment des repas, avec de la nourriture, du lait ou du yaourt** (RCP).

Les antiparasitaires

Métronidazole

Afin de garantir une meilleure tolérance gastro-intestinale, il est recommandé de prendre le métronidazole **pendant ou juste après un repas** (RCP).[2]

Un effet de type disulfirame (rougeur du visage, vomissements, tachycardie) a été décrit lors de la prise concomitante d'alcool et de métronidazole (voir 11.3.3. Dérivés du nitro-imidazole). Cependant, toutes les études ne sont pas univoques à ce sujet.[1] La **consommation d'alcool est à éviter, par principe de précaution,** pendant le traitement avec du métronidazole et, *a minima*, le jour suivant l'arrêt du traitement.[1,2] A nouveau, il n'existe pas de consensus quant à l'intervalle entre la dernière prise de métronidazole et la consommation d'alcool (variant de 1 à 3 jours).

Les antimycosiques

Itraconazole

L'itraconazole en gélules doit être administré **pendant ou juste après un repas** (RCP). En effet, la concentration plasmatique en itraconazole est plus élevée lorsqu'il est administré dans ces circonstances. [1,4]

> La teneur en graisses des aliments peut jouer un rôle, les repas riches en graisses peuvent augmenter l'absorption de certains dérivés azolés en raison d'une vidange gastrique retardée et/ou d'une augmentation de la production de bile.[1]

Il est possible que l'augmentation de l'absorption observée avec les gélules d'itraconazole en présence d'aliments soit aussi liée au pH gastrique, car ce médicament est peu soluble et nécessite des conditions acides pour être absorbé. La prise d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique (comme les IPP et les antihistaminiques H_2) ou d'antiacides peut entrainer une diminution de l'absorption de l'itraconazole suite à une modification du pH gastrique (voir 3.1.1. Inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique et 3.1.2. Antiacides).[1,2]

Chez les patients qui présentent une **diminution de l'acidité gastrique** (achlorhydrie ou prise de médicaments qui diminuent l'acidité gastrique), on recommande donc de prendre l'itraconazole avec une **boisson acide** (p.ex Coca Cola®).

Les anti-inflammatoires

Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux sévères, parfois sans symptômes préalables. La question de savoir dans quelle mesure ce risque varie d'un AINS à un autre reste l'objet de discussions.

- Le piroxicam et le kétorolac présenteraient un risque plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux et de complications d'ulcères telles que hémorragie et perforation.
- Avec l'ibuprofène et les AINS COX-2 sélectifs, le risque d'ulcère et de complications d'ulcère serait plus faible qu'avec les autres AINS.

Ces lésions gastro-intestinales surviennent peu importe la voie d'administration des AINS, même par voie parentérale et rectale, et donc peu importe le moment de prise (voir 9.1.1. AINS à usage systémique).
Pour la plupart des anti-inflammatoires, le moment de prise est indifférent en ce qui concerne la pharmacocinétique. La prise avec de la nourriture n'influence donc pas l'effet ulcérogène qui est médié via les prostaglandines.
Le fait de les prendre avec de la nourriture permet donc uniquement de réduire le risque d'irritation de l'estomac.[5]
Habituellement, par prudence, il est donc conseillé de prendre les AINS pendant le repas.

Médicaments contre le diabète

Metformine

La metformine est à prendre **pendant ou après le repas** (RCP).[3,4] En effet, la prise de metformine au cours d'un repas **diminue le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux**.[2]
Pour rappel, des doses excessives d'alcool peuvent entrainer un risque accru **d'acidose lactique** (voir 5.1.2. Metformine).

Sulfamidés hypoglycémiants et glinides

Ces molécules stimulent la production d'insuline. Dans ce contexte, le moment de prise par rapport au repas est important afin d'adapter la réponse précoce de l'insulinosécrétion au pic glycémique lié au repas et de limiter l'hyperglycémie postprandiale.

Les sulfamidés hypoglycémiants avec une courte durée d'action (gliquidone) doivent être pris**20 à 30 minutes** avant le repas.
Les préparations à longue durée d'action (glibenclamide, gliclazide à libération modifiée, glimépiride) peuvent être prises **juste avant ou pendant** le repas, habituellement le petit-déjeuner.

Les glinides sont habituellement administrés 15 minutes avant le repas, **ou maximum 30 minutes avant le repas (RCP).**[2,3,4]

Chaque médicament au bon moment : résumé.

Administration (le matin) à jeun	Administration autour d'un repas

• **Inhibiteurs de pompe à protons (IPP)** *Insister sur la prise d'un repas après l'administration d'un IPP.* • **Fer** *1h avant ou 2h après le repas (pendant le repas si troubles gastro-intestinaux).* *Attendre 2 à 3 heures avant de prendre des bisphosphonates, de la lévodopa, de la lévothyroxine, des quinolones, des tétracyclines, du calcium et des antiacides.* • **Lévothyroxine** *30 minutes avant le petit-déjeuner ou 60 minutes si le petit déjeuner contient des produits laitiers ou à base de soja.* *Attendre 3 à 4 heures avant de prendre du fer, du magnésium, du calcium ou des antiacides.* • **Bisphosphonates** *Attendre au moins 30 minutes avant de prendre un aliment, une boisson, du calcium ou tout autre médicament.*	• **Amoxicilline + acide clavulanique** • **Nitrofurantoïne** *De préférence au moment des repas, avec de la nourriture, du lait ou du yaourt.* • **Métronidazole** *Pas d'alcool pendant le traitement ni pendant au moins 24 heures après arrêt du traitement.* • **Itraconazole en gélules** *Prendre avec une boisson acide si diminution de l'acidité gastrique (prise d'IPP, d'antiacides…).* • **Anti-inflammatoires** *Par prudence, pour réduire le risque d'irritation de l'estomac, prendre pendant le repas.* • **Metformine** *Eviter la consommation excessive d'alcool car il existe un risque d'acidose lactique.* • **Sulfamidés hypoglycémiants avec une longue durée d'action** *Juste avant ou pendant le repas, habituellement le petit-déjeuner.* • **Sulfamidés hypoglycémiants avec une courte durée d'action et glinides** *15 à 30 minutes avant le repas.*

Spécialités

- Acide clavulanique + amoxicilline : Augmentin®, Amoxiclav Sandoz®, AmoclaneEG®, Amoxicillin/Clavulanic Acid AB® (voir Répertoire).
- Nitrofurantoïne : Furadantine MC® (voir Répertoire).
- Métronidazole : Flagyl® (voir Répertoire).
- Itraconazole : Itraconazole(e), Sporanox® (voir Répertoire).
- Ibuprofène : Ibuprofène(e), Algidrin®,Brufen®, Nurofen®, Perdofemina®, Spidifen® voir (Répertoire).
- Metformine : Metformine(e), Metformax® (voir Répertoire).
- Glibenclamide : Daonil® (voir Répertoire).
- Gliclazide : Gliclazide(e), Uni Diamicron®, Uni Gliclazide EG® (voir Répertoire).
- Glimépiride : Glimepiride(e) (voir Répertoire).
- Gliquidon : Glurenorm® (voir Répertoire).
- Répaglinide : Repaglinide(e), Novonorm® (voir Répertoire).

Sources

1 Stockley's Drug Interactions, consulté le 2 janvier 2024.

2 Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté le 3 janvier 2024.

3 Martindale – The Complete Drug Reference, consulté le 2 janvier 2024.

4 DynaMed, consulté le 9 janvier 2024.

5 NHS, Why must some medicines be taken with or after food?, consulté le 23 janvier 2024.

Nouvelles indications à valeur thérapeutique moins forte que l'indication initiale

Pour l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament, l'Agence européenne des médicaments (EMA) n'exige pas de démontrer une valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux traitements existants, mais seulement un rapport bénéfice/risque favorable. Peu après l'autorisation européenne, les autorités nationales tentent de déterminer la « valeur thérapeutique » du médicament, c'est-à-dire **la valeur ajoutée par rapport aux traitements existants**, en vue de négocier le prix avec les firmes pharmaceutiques et de fixer le remboursement.

Un article récent publié dans le BMJ a évalué la « valeur thérapeutique » des médicaments approuvés par l'EMA entre 2011 et 2020[1]. La « valeur thérapeutique » de la première indication approuvée a été comparée avec celle des indications revendiquées ultérieurement. Les chercheurs ont distingué les indications à forte valeur thérapeutique et celles qui ne l'étaient pas, en s'appuyant sur les évaluations menées par des agences françaises et allemandes.

- Pour la première indication approuvée, **seuls 47% des médicaments** ont une « forte valeur thérapeutique ».
- Pour les indications approuvées ultérieurement, ce chiffre descend à **36% des médicaments**.
- En limitant l'analyse aux trois premières indications approuvées, on a constaté que la probabilité d'être « à forte valeur thérapeutique » diminuait de manière significative avec le temps. Par rapport à la première indication, la probabilité d'être « à forte valeur thérapeutique » diminuait de 37% pour la deuxième indication et de 52% pour la troisième indication.

Commentaires du CBIP

- Il n'est plus inhabituel de voir un médicament approuvé ultérieurement pour d'autres indications, en particulier dans le domaine de l'oncologie (par exemple, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires). Ce phénomène ne fera qu'augmenter dans l'avenir. Il s'agit souvent de médicaments très coûteux. L'étude du BMJ montre que pour ces nouvelles indications, le médicament a souvent une valeur ajoutée plus limitée que pour l'indication initiale.
- À l'heure actuelle, chaque médicament a un prix unique, quelle que soit l'indication. Pour obtenir un prix élevé pour un médicament, il est tentant pour l'industrie pharmaceutique de se concentrer d'abord sur une indication à forte valeur ajoutée et de négocier un prix. Ensuite, l'indication du médicament peut être élargie tout en gardant le même prix, malgré une valeur thérapeutique ajoutée plus faible. De nouveaux modèles de fixation des prix et de remboursement sont nécessaires, selon lesquels le prix du médicament serait corrélé à sa valeur thérapeutique ajoutée.
- Un modèle de fixation des prix plus transparent pourrait également être utile aux modalités de remboursement. On observe aujourd'hui de grandes différences dans le remboursement des médicaments anticancéreux par exemple, entre pays similaires[2]. Lors des décisions de remboursement, la priorité devrait être accordée aux médicaments à forte valeur thérapeutique.
- Pour les nouveaux médicaments, la valeur thérapeutique ajoutée de chacune des indications devrait être clairement communiquée aux patients et aux médecins pour leur permettre de prendre des décisions thérapeutiques éclairées et optimales.

Sources

1 Vokinger KN, Glaus CEG, Kesselheim AS, et al. Therapeutic value of first versus supplemental indications of drugs in US and Europe (2011-20): retrospective cohort study. BMJ. 2023 Jul 5;382:e074166. doi: 10.1136/bmj-2022-074166.

2 Jenei K, Raymakers AJN, Bayle A, et al. Health technology assessment for cancer medicines across the G7 countries and Oceania: an international, cross-sectional study. Lancet Oncol. 2023 Jun;24(6):624-635. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00175-4.

Modification des critères d'évaluation primaires en cours d'étude

Dans les Folia de juillet 2022, nous avions discuté de l'utilisation inadéquate de critères intermédiaires dans les études menées en oncologie. Une proportion importante de médicaments antitumoraux est autorisée sur la base d'études ayant utilisé des critères intermédiaires (comme la « survie sans progression » par exemple). Or souvent, ces critères n'ont pas une bonne valeur prédictive de critères cliniquement pertinents (voir Folia de juillet 2022).

Un article récent s'intéresse à un autre problème méthodologique concernant les critères d'évaluation en oncologie, à savoir la modification du critère d'évaluation primaire après l'initiation d'une étude clinique randomisée (RCT)[1]. Le critère d'évaluation primaire est le critère d'évaluation le plus important d'une étude : il est utilisé pour évaluer l'objectif primaire de l'étude. Normalement, les critères qui seront évalués au cours d'une RCT doivent être définis à l'avance. Dans le cas contraire, l'intégrité scientifique de l'étude peut être compromise.

Il existe parfois des raisons valables (par exemple, de nouvelles informations en cours d'étude) qui justifient la modification d'un critère d'évaluation primaire dans des études en cours. Une étude récente en oncologie a toutefois montré que la modification d'un critère d'évaluation primaire en cours d'étude était plus fréquente que ce que l'on pensait. Dans 19% des 755 RCT de phase III étudiées, le critère d'évaluation primaire avait été modifié et, dans 70% des cas, cela n'avait pas été signalé dans l'article publié. Dans certains cas, c'était la définition du critère d'évaluation primaire qui avait été modifiée, dans d'autres cas, on rapportait un critère d'évaluation primaire comme critère d'évaluation secondaire et inversement.
En outre, les chercheurs ont constaté une association positive entre une modification du critère d'évaluation primaire et des résultats positifs dans les RCT étudiées.

Commentaires du CBIP

- Pour un grand nombre de médicaments antitumoraux disponibles, le bénéfice clinique est incertain (voir Folia de juillet 2022). L'étude abordée ici rappelle le besoin de **transparence** et de clarté dans la conduite et le rapport des études cliniques.
- Dans la littérature, les appels à garder un niveau d'exigence suffisamment élevé pour les études menées en oncologie, ne sont pas nouveaux. Les décisions en matière d'autorisation et de remboursement des médicaments antitumoraux doivent prendre en compte la **qualité** de l'étude, outre les résultats d'étude.

Sources

1 Florez MA, Jaoude JA, Patel RR, Kouzy R, Lin TA, De B, Beck EJ, Taniguchi CM, Minsky BD, Fuller CD, Lee JJ, Kupferman M, Raghav KP, Overman MJ, Thomas CR Jr, Ludmir EB. Incidence of Primary End Point Changes Among Active Cancer Phase 3 Randomized Clinical Trials. JAMA Netw Open. 2023 May 1;6(5):e2313819. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13819.

BPCO : nouvelle initiative de « Bon Usage des Médicaments » en officine

Depuis le 1er avril 2024, les patients atteints de BPCO ont la possibilité de bénéficier d'entretiens de **Bon Usage des Médicaments**, ou **BUM BPCO**, réalisés par le pharmacien. Ce service est entièrement pris en charge par l'INAMI. Une initiative similaire existe depuis plusieurs années pour les patients asthmatiques, le BUM Asthme.

Bon Usage des Médicaments (BUM) : BPCO

Objectif

L'objectif est d'améliorer l'utilisation des inhalateurs (la technique d'inhalation), l'adhésion thérapeutique et les connaissances du patient sur la maladie et son traitement, et de réduire ainsi le nombre d'hospitalisations dues à des crises aiguës (exacerbations).

Public cible et conditions

Le BUM BPCO peut être initié soit **par le pharmacien**, soit à la **demande du patient**, soit sur base **d'une prescription du médecin**.
Les critères d'éligibilité pour fournir ce nouveau service sont :

- Patient **ambulatoire** atteint de **BPCO** ;
- **et âgés de 50 ans ou plus** (si le BUM est prescrit par le médecin, ce critère ne doit pas être pris en compte) ;
- et en **traitement** (au moins 1 délivrance au cours des 12 derniers mois) ;
  - *par une spécialité monocomposée remboursée à longue durée d'action (LABA ou LAMA) ;*
  - *ou par un association remboursée à longue durée d'action (LABA+LAMA ; LABA+CSI ; LABA+LAMA+CSI).*

Ce projet cible essentiellement les patients atteints de BPCO qui ont besoin d'un accompagnement personnalisé par le pharmacien. Il s'agit principalement des patients qui sont soit peu compliants, soit sévèrement essoufflés soit fumeurs et/ou ceux qui utilisent fréquemment leur traitement « d'urgence ».

Honoraires

Chaque entretien du BUM BPCO est rémunéré, pour le pharmacien d'officine, par l'INAMI. Ce service est intégralement remboursé, et donc gratuit, pour le patient.

Comment fonctionne le BUM BPCO ?

Tout comme le BUM Asthme, le BUM BPCO est composé de deux entretiens, réalisés par un pharmacien. Le patient a droit à deux entretiens par année civile :

- **Entretien d'information** :
  - **Pour préparer** l'entretien d'information, le pharmacien rassemble les données présentes dans le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP) du patient afin d'évaluer la sévérité de la BPCO (sur base du traitement), l'adhésion thérapeutique et le statut vaccinal ;

    Les vaccinations recommandées par le CSS chez les patients atteints de BPCO sont les suivantes :
    - Vaccination contre l'influenza (voir Répertoire 12.1.1.5.)
    - Vaccination anti-pneumococcique (voir Répertoire 12.1.2.6.) (remboursé pour le PCV20 chez les personnes ≥ 65 ans appartenant aux groupes à risque)
    - Vaccination contre la COVID-19 (voir Répertoire 12.1.1.16.)

  - Le pharmacien demande au préalable au patient d'apporter son ou ses inhalateur(s) pour l'entretien.
  - **Au cours** de l'entretien d'information, le pharmacien vérifie le bon usage du ou des inhalateur(s) (p.ex la force d'inspiration pour les inhalateurs à poudre, coordination pour les aérosols doseurs). Il

est également important de vérifier les connaissances du patient, son expérience, ses craintes et ses attentes par rapport à la maladie et au traitement.
  - Le pharmacien motive également le patient à entretenir un mode de vie sain et donne les conseils hygiéno-diététiques.
  - **Après** l'entretien, le pharmacien documente les éventuels points d'attention identifiés lors de l'entretien d'information et les interventions proposées en utilisant soit le modèle de compte-rendu soit le soft officinal. Dans le courant de l'année, un E-form sera mis à disposition des pharmaciens.
  - Le médecin qui reçoit ces informations décide (voir ci-dessous) avec le pharmacien des problèmes à traiter en priorité, comment les traiter et qui va les communiquer au patient.
- **Entretien de suivi** : passage en revue des points d'attention et des points d'action qui ont été mentionnés lors du premier entretien.

L'importance de la pluridisciplinarité

Le pharmacien peut d'ores et déjà communiquer aux médecins généralistes de proximité l'existence de ce nouveau service. Cela peut en outre permettre de définir les modalités de communication et de collaboration.
Si le BUM BPCO a été prescrit par le médecin, le prescripteur doit être informé du résultat du BUM BPCO. Lorsque le BUM a été initié à la demande du patient ou par le pharmacien, le résultat du BUM BPCO peut être communiqué au médecin, sous réserve de l'accord du patient.

Commentaire du CBIP

Le CBIP estime que ce projet « BUM BPCO » est une étape supplémentaire pour une meilleure utilisation des médicaments par le patient et une meilleure compliance dans le cadre de la BPCO. **Une bonne collaboration entre les médecins et les pharmaciens est essentielle** à la réussite de ce nouveau projet.

Sources

- APB, APB News : le BUM BPCO dès le 1er avril en pharmacie, consulté le 26/03/2024.
- APB, Actualités : Les pharmaciens vont accompagner les patients atteints de BPCO, consulté le 02/04/2024.
- APB, Communiqué de presse : Entretiens d'accompagnement BUM BPCO : infos pratiques, consulté le 02/04/24.

Le Répertoire "édition 2024": deuxième série de chapitres mis à jour

La révision annuelle du Répertoire se fait progressivement, par étapes successives réparties sur l'année. Une première série de chapitres avait déjà été révisée et publiée en ligne en janvier. C'est aujourd'hui le tour de la deuxième série, à savoir les chapitres: **Système respiratoire, Système hormonal, Pathologies ostéo-articulaires, Infections, Médicaments antitumoraux, Ophtalmologie, Anesthésie**. Les derniers chapitres suivront au mois de juin.

Comme chaque année, cette mise à jour a été réalisée avec l'aide de nombreux experts. Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation du Répertoire).

Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.

- **La rubrique *"Grossesse et allaitement"***
  - L'année dernière, nous avions remanié la rubrique "Grossesse" dans plusieurs chapitres. Cette rubrique a désormais également été adaptée dans les chapitres *Infections* et *Ophtalmologie*. Dans les années à venir, cette rubrique sera également adaptée dans les autres chapitres, sur le même modèle.
  - La méthodologie et les sources utilisées pour ce travail de mise à jour sont les mêmes que celles que nous avons coutume d'utiliser pour cette rubrique (voir Intro.2.1.5.).
  - Jusqu'à présent, cette rubrique était seulement mentionnée pour les médicaments qui avaient été clairement associés à un effet néfaste chez l'humain. Désormais, tous les médicaments auront une rubrique *"Grossesse"*. En l'absence d'indices clairs d'effets néfastes chez l'humain, nous distinguons les médicaments dont l'utilisation pendant la grossesse est considérée comme sûre et les médicaments dont la sécurité d'emploi pendant la grossesse ne peut être évaluée (en raison du manque de données).
- **Système respiratoire**
  - 4.1. Asthme et BPCO
    - Positionnement asthme:
      - Ajout d'un exemple de schéma de step down en cas d'asthme bien contrôlé.
    - Positionnement BPCO:
      - Précision de la place des bithérapies.
      - Ajout d'un message concernant le positionnement des opioïdes en situation palliative.
  - 4.1.7. Antagonistes des récepteurs des leucotriènes
    - Détail des effets indésirables neuropsychiatriques associés à l'utilisation de montélukast.
- **Système hormonal**
  - 5.1 Diabète
    - Positionnement: précisions à propos des options thérapeutiques dans la néphropathie diabétique.
  - 5.1.6 Analogues du GLP-1
    - Ajout dans la rubrique *"Précautions particulières"* d'un message concernant le risque d'aspirations pulmonaires lors d'anesthésies.
  - 5.3.5 Antiandrogènes, 5.3.6 Analogues de la gonadoréline et 5.3.7 Antagonistes de la gonadoréline
    - Signal d'un risque de troubles cognitifs en lien avec l'usage de traitements de déprivation androgéniques (*androgen deprivation therapies*).
  - 5.4. Corticostéroïdes
    - Le chapitre a été adapté suite à la publication de l'article dans les Folia de février 2024: "Corticothérapie orale prolongée: comment éviter les complications ?"
- **Pathologies ostéo-articulaires**
  - 9.5.5.1. Dénosumab
    - L'hypocalcémie est une contre-indication à l'utilisation du dénosumab.
    - Ajout d'un message dans la rubrique *"Précautions particulières"*: les patients en insuffisance rénale sévère et les patients dyalisés sont à très haut risque d'hypocalcémie sévère.
- **Infections**

  - 11.4.6. Médicaments contre le cytomégalovirus
    - Ce sous-chapitre a été élargi en rassemblant toutes les spécialités utilisées dans le traitement des infections à CMV.
- **Médicaments antitumoraux**
  - Aucune modification majeure.
- **Ophtalmologie**
  - 16.4.1. Cholinomimétiques
    - Ajout de la rubrique *"Interactions"*.
- **Anesthésie**
  - 18.2. Anesthésie locale
    - Pour les anesthésiques locaux injectables: ajout dans la rubrique "*Précautions particulières*": utiliser avec prudence chez les patients épileptiques, chez ceux souffrant de troubles cardiaques ou de troubles respiratoires.

Le registre de grossesse BELpREG

Le registre de grossesse BELpREG

En 2022, le registre de grossesse BELpREG (*BELgian pregnancy REGistry*) a été créé avec le soutien de la KU Leuven. L'objectif de ce projet est de mieux documenter la sécurité des médicaments utilisés pendant la grossesse. À cette fin, les participantes remplissent chaque mois un questionnaire en ligne pendant leur grossesse jusqu'à 8 semaines après l'accouchement, et deux questionnaires quand l'enfant a 6 et 12 mois. Les femmes enceintes qui ne prennent pas de médicaments peuvent également participer. Ces données sont ensuite collectées dans une base de données, l'objectif étant à terme de les fusionner avec les données d'initiatives similaires dans d'autres pays. Ces données permettront aux chercheurs de mener des études sur l'utilisation et la sécurité des médicaments pendant la grossesse. En complétant les questionnaires, les participantes contribuent donc à améliorer la prise en charge et la santé des futures mamans et de leurs bébés. De plus amples informations pour les professionnels de santé sont disponibles ici. Si vous souhaitez informer vos patientes enceintes sur le projet BELpREG et les encourager à y participer, vous pouvez demander des dépliants BELpREG via info@belpreg.be. Les dépliants sont gratuits et disponibles en français, néerlandais ou anglais.

Médicaments pendant la grossesse : un délicat exercice d'équilibre

Des recherches récentes menées en Belgique ont montré que près de 90% des femmes se voient prescrire au moins un médicament pendant leur grossesse[1] . Nous savons également que les femmes enceintes consomment régulièrement des médicaments en vente libre tels que le paracétamol, des antiacides et les des laxatifs[2]. Nombre de femmes enceintes consomment régulièrement des médicaments en raison d'une maladie chronique (telle qu'épilepsie, asthme ou diabète), d'une maladie aiguë (une infection par exemple, avec ou sans fièvre) ou pour prévenir ou traiter des maladies ou des symptômes liés à la grossesse, tels que la pré-éclampsie ou les nausées et les vomissements. Pourtant, 10% seulement des médicaments commercialisés sont suffisament documentés dans la littérature en termes de sécurité d'emploi pendant la grossesse[3-4].

Une évaluation attentive des bénéfices et des risques est essentielle pour une utilisation sûre des médicaments pendant la grossesse. Les données réelles recueillies dans les registres de grossesse tels que BELpREG peuvent être utilisées pour étudier l'utilisation des médicaments pendant la grossesse, contribuant ainsi à une utilisation plus sûre des médicaments pendant la grossesse.

Sources

1 Larcin, L., Lona, M., Karakaya, G., Van Espen, A., Damase-Michel, C., & Kirakoya-Samadoulougou, F. (2021). Using administrative healthcare database records to study trends in prescribed medication dispensed during pregnancy in Belgium from 2003 to 2017. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 30(9), 1224–1232. doi.org/10.1002/pds.529

2 Ceulemans, M., Van Calsteren, K., Allegaert, K., & Foulon, V. (2019). Health products' and substance use among pregnant women visiting a tertiary hospital in Belgium: A cross-sectional study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 28(9), 1231–1238. doi.org/10.1002/pds.4862

3 Adam, M. P., Polifka, J. E., and Friedman, J. M. (2011). Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am. J. Med. Genet. Part C Seminars Med. Genet. 157 (3), 175–182. doi:10.1002/ajmg.c.30313

4 Roque Pereira, L., Durán, C. E., Layton, D., Poulentzas, G., Lalagkas, P.-N., Kontogiorgis, C., & Sturkenboom, M. (2022). A Landscape Analysis of Post-Marketing Studies Registered in the EU PAS Register and ClinicalTrials.gov Focusing on Pregnancy Outcomes or Breastfeeding Effects: A Contribution from the ConcePTION Project. Drug Safety, 45(4), 333–344. https://doi.org/10.1007/s40264-022-01154-7

Nouveautés médicaments avril 2024

Nouveautés en médecine spécialisée
- lévofloxacine + dexaméthasone ophtalmique (Ducressa®) : prévention des infections post-chirurgie de la cataracte

Nouveautés en oncologie
- glofitamab (Columvi®▼▼) : lymphome diffus à grandes cellules B

Nouvelles indications
- dapagliflozine (Forxiga®▼) : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou légèrement réduite
- vaccin pneumocoque 20-valent (Prevenar20®, auparavant Apexxnar®) : prévention des infections à pneumocoques à partir de l'âge de 6 semaines

Retours sur le marché
- frovatriptan (Frovatex®) : crise aiguë de migraine

Remboursements
- Aciclovir Sandoz® 200 et 800 mg
- midazolam (Buccolam®)
- vaccin influenza hautement dosé (Efluelda®▼)

Arrêts de commercialisation
- cyprotérone 10 mg (Androcur® 10 mg)

Interruptions de commercialisation
- darvadstrocel (Alofisel®▼)
- miconazole gel oral (Daktarin® gel oromuq.)

Indisponibilités critiques en ambulatoire
- acide acétylsalicylique inj. 500 mg
- bléomycine
- olanzapine inj. 300 mg

▼: 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).
▼ : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.
contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).
contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 29 mars. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de mai.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 19 avril.

Nouveautés en médecine spécialisée

lévofloxacine + dexaméthasone ophtalmique (Ducressa®)

L'association **lévofloxacine + dexaméthasone ophtalmique** (Ducressa®, chapitre 16.2.4) a pour indication la **prévention et le traitement des infections associées à la chirurgie de la cataracte** chez l'adulte (synthèse du RCP).
Elle n'est **pas indiquée en première ligne** pour le traitement des infections oculaires. Les

corticostéroïdes administrés par voie ophtalmique augmentent le **risque d'élévation de la pression intra-oculaire** (voir aussi 16.2.4).[1]

Posologie : 1 goutte dans le sac conjonctival toutes les 6h après la chirurgie pendant 7 jours.
Coût : 12,37€, non remboursé au 1er avril 2024

Nouveautés en oncologie

glofitamab (Columvi®▼▼)

Le **glofitamab** (Columvi®▼▼, chapitre 13.3.3, administration intraveineuse, médicament orphelin) est un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20/anti-CD3 qui a pour indication le traitement du **lymphome diffus à grandes cellules B** réfractaire ou en rechute (synthèse du RCP).
Il expose à un **syndrome de relargage des cytokines potentiellement fatal** et à des poussées tumorales : voir le matériel Risk Minimization Activities (RMA▼) qui est à disposition des professionnels de la santé.
Pour le profil d'innocuité, voir aussi 13.3.3[1,2]

Coût : 820 à 3281€ pour un flacon, remboursé en a! au 1er avril 2024 (voir conditions et formulaires).

Nouvelles indications

dapagliflozine (Forxiga®▼)

La **dapagliflozine** a reçu une **extension d'indication** et l'autorisation de **remboursement** en b! pour le traitement de **l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection légèrement réduite ou préservée.**
Cette extension d'indication se base sur l'étude DELIVER publiée dans le *New England Journal of Medicine*[2], réalisée chez 6263 patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection légèrement réduite ou préservée (moyenne 54%) recevant un traitement standard et suivis pendant 2 ans et 4 mois.
La dapagliflozine a été plus efficace que le placebo sur un critère composite regroupant : aggravation de l'insuffisance cardiaque (hospitalisation non planifiée ou consultation urgente pour insuffisance cardiaque) et décès cardiovasculaire (16% versus 21%, HR 0,82 ; IC à 95%, 0,73 à 0,92 ; p<0,001, critère primaire). La mortalité cardiovasculaire ainsi que la mortalité globale (critères d'évaluation secondaires) n'ont pas été diminuées de façon statistiquement significative sous dapagliflozine, ce qui peut être dû à un manque de puissance de l'étude.[2-5]
Ces résultats rejoignent ceux obtenus avec l'empagliflozine pour la même indication (voir Folia mai 2022).

vaccin pneumocoque 20-valent (PCV20, Prevenar20®, auparavant Apexxnar®)

Le **vaccin pneumocoque 20-valent** (PCV20, Prevenar20®, auparavant Apexxnar®) a reçu une **extension d'indication** pour l'immunisation des **enfants à partir de l'âge de 6 semaines et des adolescents** pour la prévention des **infections invasives**, **pneumonies** et **otites moyennes aiguës dues au pneumocoque.**
Cette extension d'indication est basée sur les résultats de deux études ayant évalué la réponse immunitaire au vaccin 20-valent (par rapport au vaccin 13-valent (PCV13)). Il n'y a pas eu d'étude sur des critères d'évaluation cliniques.
Le PCV20 (schéma 3+1, voir plus bas) entraîne une réponse immunitaire pour les 20 sérotypes, mais avec une réponse immunitaire inférieure à celle du PCV13 pour les 13 sérotypes communs. Le dossier d'enregistrement précise que l'impact clinique de cette différence n'est pas connu, mais que la durée de protection du vaccin pourrait être diminuée. Des études supplémentaires avec le schéma 3+1 doivent être menées.
Le PCV20 nécessite une dose supplémentaire par rapport au PCV13 et au PCV15 (schémas 2+1). Un

schéma à 3 doses (2+1) a été évalué pour le PCV20 mais la balance bénéfice-risque a été estimée défavorable (efficacité insuffisante).[1,2]
Voir aussi Positionnement vaccination contre les infections à pneumocoques.
Pour la vaccination des nourrissons contre les pneumocoques, le PCV13 est fourni gratuitement par les Communautés. Le Conseil Supérieur de la Santé n'a pas encore rendu d'avis au sujet du PCV20 pour les nourrissons (situation au 24 avril 2024).

Schéma de vaccination : **4 doses (3+1) à 2, 3, 4 et 11 à 15 mois.**
Coût : 67,36€ par dose, non remboursé au 1er avril 2024.

Retours sur le marché

frovatriptan (Frovatex®)

Le **frovatriptan** (Frovatex®), utilisé pour le traitement de la **crise aiguë de migraine**, est de retour sur le marché.
Posologie : 2,5 mg par prise
Coût : 31,36€ pour 6 comprimés, non remboursé au 1er avril 2024

Remboursements

Aciclovir Sandoz® 200 et 800 mg

L'Aciclovir Sandoz® 200 et 800 mg à administration orale est maintenant **remboursé en b** sans nécessité de l'accord du médecin-conseil. C'était déjà le cas pour l'Aciclovir AB 200 mg, mais pas pour les autres spécialités, pour lesquelles l'accord préalable du médecin conseil est toujours nécessaire. Selon la BAPCOC, l'aciclovir est indiqué en cas **d'herpès génital** (voir posologies).

midazolam (Buccolam®)

Le **midazolam solution buccale** (Buccolam®) est maintenant **remboursé en** a! pour le traitement des **crises convulsives aiguës prolongées de l'enfant**, sur prescription du neuropédiatre ou neurologue (voir conditions et formulaires).

vaccin influenza hautement dosé (Efluelda®)

Le **vaccin influenza hautement dosé** (Efluelda®) est maintenant **remboursé en** b! en **prévention de la grippe** chez les patients de **plus de 75 ans non institutionnalisés** (voir conditions et formulaire). Il était déjà remboursé chez les patients de plus de 65 ans institutionnalisés.

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

cyprotérone 10 mg (Androcur® 10 mg)

La **cyprotérone 10 mg** (Androcur® 10 mg) n'est **plus disponible**. Elle avait pour indication selon le RCP, le traitement des symptômes d'hyperandrogénisme modéré chez les femmes tels que hirsutisme, alopécie androgénique et acné modérée à sévère. Il reste le dosage de 50 mg, mais qui est à réserver aux cas sévères, et qui n'est pas indiqué pour l'acné. Pour la prise en charge des **symptômes liés à**

l'hyperandrogénisme, voir aussi 5.3.5.

Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

Cette rubrique concerne les interruptions de commercialisation (ou indisponibilités de longue durée) d'une durée prévue de plus d'un an. Ces interruptions sont signalées par ce sigle dans le répertoire:
Les indisponibilités temporaires (durée prévue de moins d'un an) ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle:
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

darvadstrocel (Alofisel® ▼)

Le darvadstrocel, utilisé dans les fistules péri-anales complexes liées à la maladie de Crohn, n'est plus disponible. Une évaluation est en cours par l'AFMPS pour déterminer l'impact sur la pratique et les alternatives possibles.

miconazole gel oral (Daktarin® gel oromuq.)

Le miconazole gel oral (Daktarin® gel oromuq.) n'est plus disponible. Selon la BAPCOC, il est un premier choix de traitement pour le muguet chez les enfants de plus de 6 mois et la stomatite chez les adultes immunocompétents. La **suspension orale de nystatine** est une alternative :

Candidose oropharyngée
- Nourrissons de 1 mois à 2 ans : 4 x p.j. 1 à 2 ml (100 000 à 200 000 UI) jusqu'à 1 semaine après disparition des lésions.
- Enfant ≥ 2 ans et adultes : 4 x p.j. 4 à 6ml (400 000 à 600 000 unités) jusqu'à 1 semaine après disparition des lésions.

Indisponibilités critiques en ambulatoire

Cette rubrique concerne les médicaments indisponibles, jugés essentiels et pour lesquels il n'y a pas d'alternative disponible selon l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. La liste des indisponibilités et la date estimée du retour sur le marché peuvent être consultées sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.
En cas d'indisponibilité critique, l'AFMPS émet globalement les recommandations suivantes

- Pour les médecins
  - Donner la priorité à l'indication autorisée du médicament
  - Réserver ce traitement aux patients ne pouvant passer à une autre forme ou dosage
  - Privilégier une autre forme disponible autant que possible pendant la période de pénurie
  - Pour les nouveaux patients, privilégier une autre forme ou une autre molécule avec des propriétés similaires
- Pour les pharmaciens
  - Garder du stock pour une durée maximale d'un mois et ne délivrer le produit aux patients que pour une durée maximale d'un mois.
  - Evaluer l'urgence éventuelle de leur commande auprès du grossiste et lui signaler si ce n'est pas urgent.

Les **nouvelles indisponibilités critiques** signalées par l'AFMPS sont

acide acétylsalicylique inj. 500 mg (Aspégic®, Acide acétylsalicylique Sandoz®)

- voir onglet informations complémentaires sur PharmaStatus

bléomycine

- voir onglet informations complémentaires sur PharmaStatus

olanzapine inj. 300 mg (Zypadhera® inj. 300 mg)

- voir onglet informations complémentaires sur PharmaStatus

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

lévofloxacine + dexamethasone

1 Ducressa®- Résumé des Caractéristiques du Produit

glofitamab

1 Columvi®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi

dapagliflozine

1 Forxiga®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 N Engl J Med 2022;387:1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

3 La dapagliflozine, un médicament dont les indications de prescription doivent être précisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Minerva juin 2023. 22:100-103.

4 Rev Prescrire 2024 ; 44 (483) : 11-12

5 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jun 26;65(1679):101-2 doi:10.58347/tml.2023.1679c

vaccin pneumocoque 20-valent

1 Prevenar® 20 (Apexxnar®) – Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Prevenar 20 (previously Apexxnar)-Assessment Report 25 January 2024. EMA/66027/2024 .

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Colchicine: rappel du risque de surdosage

La Revue *Prescrire* rappelle la marge thérapeutique étroite de la colchicine. Un surdosage peut avoir des conséquences graves. La posologie doit donc être strictement respectée, en prêtant attention à la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique et aux nombreuses interactions.

La colchicine est selon le RCP indiquée dans le traitement des crises de goutte et dans leur prévention au début d'un traitement hypo-uricémiant. Le RCP mentionne aussi les indications fièvre méditerranéenne familiale et sclérodermie. Ces dernières années, la colchicine à faible dose a également été étudiée pour différents problèmes cardiaques, entre autres la péricardite récidivante (voir Folia mars 2016) et la colchicine à faible dose est étudiée chez des patients atteints de maladie coronarienne qui ont été traités par intervention coronarienne percutanée (ICP, site Web KCE).

Dans deux articles publiés récemment, herinnert[1,2], ***La Revue Prescrire*** rappelle que

- la colchicine est un **médicament à marge thérapeutique étroite**
- lors d'un **surdosage**, il y a un risque de rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, atteinte rénale et hépatique. Des plaintes gastro-intestinales (diarrhée, nausées, vomissements) peuvent constituer les premiers symptômes d'intoxication.

La Revue Prescrire discute la **persistance d'un nombre important de cas de surdosage rapportés en France** malgré des mesures de minimisation des risques, comme l'envoi d'une lettre aux professionnels de la santé français (DHPC) en 2016. Il ressort en effet des données françaises de toxicovigilance et de pharmacovigilance (période 2016-2020) que

- des **erreurs thérapeutiques** (p.ex. erreur de posologie) restent une cause fréquente de surdosage;
- le **schéma thérapeutique** est souvent complexe pour le patient;
- des cas d'**évolution fatale** sont rapportés, entre autres en cas d'**association** de la colchicine et d'un macrolide ou d'une statine;
- il y a aussi des notifications de **surdosage intentionnel**, dans le contexte de tentatives de suicide.

NB En **Belgique**, pour la **période 2018-2022**, **le Centre Antipoisons** a reçu environ 90 cas d'exposition à la colchicine, dont 29 cas de surdosage accidentel et 19 cas de surdosage intentionnel.

Afin de limiter le risque de surdosage à la colchicine, il est important de prendre en compte les éléments suivants:

- **Respecter la posologie, avec une attention pour la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique (attention aux personnes âgées).**
  - La **posologie en cas des crises aiguës de goutte** telle que mentionnée dans le Répertoire > 9.3.1. Colchicine (édition 2024) est la suivante (sources : RCP, Farmacotherapeutisch Kompas, NHG-standaard Artritis (2017)):
    - Initier la colchicine le plus tôt possible. Débuter par 1 mg dans les 12 premières heures, suivi de 0,5 mg une heure plus tard, et poursuivre les jours suivants à 0,5 mg 2 à 3 fois par jour.
    - Chez la personne âgée ou en cas de maladie rénale, une dose de 0,5 mg est préconisée lors de la première prise.
    - En cas d'insuffisance rénale modérée, une dose de 0,5 mg tous les deux jours est recommandée. La période de traitement doit être aussi courte que possible. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la colchicine est contre-indiquée.
    - Le traitement doit être arrêté ou réduit une fois les douleurs disparues ou lors d'effets indésirables gastro-intestinaux.
    - Un total de maximum 6 mg est recommandé au cours d'un traitement. En cas de nouvelle crise, un intervalle de 72 heures est recommandé avant de recommencer un traitement par colchicine.
  - Encore quelques considérations en cas d'utilisation dans la crise aiguë de goutte, venant d'autres sources :

    - Traiter pendant maximum 5 jours. Arrêter le traitement dès les premiers signes de toxicité (diarrhée, nausées, vomissements), ou si les plaintes n'ont pas diminué après 5 jours, ou si la douleur a disparu (NHG-standaard "Artritis" (2017)).
    - Selon le NHG-Standaard Artritis (2017), en cas de traitement de courte durée à faible dose (0,5 mg 2-3x/jour), une adaptation de la dose n'est pas nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (légère à modérée).
- **Être attentif aux nombreuses interactions :**
  - Risque d'**intoxication en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4** (entre autres les macrolides clarithromycine et érythromycine ; les dérivés azoliques itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole ; le jus de pamplemousse) **et de la P-gp** (entre autres amiodarone ; ciclosporine ; clarithromycine ; dérivés azoliques itraconazole et kétoconazole ; vérapamil): voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3. **Contre-indications** selon le RCP :
    - association avec un **inhibiteur puissant du CYP3A4 ou de la P-gp** chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique ;
    - association avec un **macrolide** chez tous les patients.
  - Risque accru de **myopathie** en cas d'association à des **statines ou des fibrates**.
- **Éviter la prescription d'antidiarrhéiques** au cours du traitement car ils pourraient masquer les premiers signes d'alerte d'un surdosage.

En France il existe une association fixe de colchicine et de poudre d'opium. La poudre d'opium peut masquer les symptômes de diarrhée. Ceci explique sans doute la forte proportion de cas de surdosage rapportés en France avec cette association.

Noms des spécialités concernées:

- Colchicine: Colchicine Opocalcium® (voir Répertoire)

Sources spécifiques

1 Colchicine et crise de goutte. Posologie encore diminuée dans les RCP en raison des dangers en cas de surdose. La Revue Prescrire 2023 ; 43 :347

2 Colchicine : encore des surdoses et des morts. La Revue Prescrire 2023 ; 43 : 512-515

3 Compte rendu du Comité scientifique permanent Surveillance et Pharmacovigilance de l'ANSM, séance du 27/9/2021, via Évènement - Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance - ANSM (sante.fr)

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Prise d'un AINS avec un ISRS : risque augmenté de saignement digestif

Les AINS et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) **favorisent les saignements**. Pour les AINS, ce risque est lié à l'inhibition de la COX-1 qui a un effet protecteur sur la muqueuse gastrique et aussi à une inhibition de l'agrégation plaquettaire pour les AINS non COX-sélectifs. Pour les ISRS, le risque est lié à une inhibition de la recapture de la sérotonine au niveau des plaquettes.

L'association d'un ISRS et de médicaments favorisant les saignements, comme les AINS, mais aussi l'acide acétylsalicylique et les antithrombotiques, augmente le risque de saignements (voir aussi Répertoire 10.3.1.1.). Un article récent de ***La Revue Prescrire***[1] est consacré à une analyse méthodique avec méta-analyse publiée récemment[2] . Cette analyse **confirme l'augmentation du risque de saignements au niveau du système digestif en cas d'association d'un ISRS et d'un AINS**.

- 11 études observationnelles ont comparé la **prise concomitante d'un ISRS + un AINS par rapport à un ISRS seul**. La méta-analyse de ces études a montré un risque accru de saignements en cas de prise de l'association par rapport à un ISRS seul : odds-ratio : 2,1 (IC à 95% de 1,5 à 3).
- 10 études observationnelles ont comparé la **prise concomitante d'un ISRS + un AINS par rapport à un AINS seul**. La méta-analyse de ces études a montré un risque accru de saignements en cas de prise de l'association par rapport à un AINS seul : odds-ratio : 1,5 (IC à 95% de 1,2 à 1,8).

L'analyse n'a pas permis de différencier le risque de saignements en fonction de l'AINS ou du ISRS considéré. Les auteurs de la méta-analyse estiment que des études complémentaires sont nécessaires pour savoir si le risque de saignements varie entre les différents AINS et ISRS.

En pratique, pendant toute la durée du traitement par un ISRS , il est recommandé d'éviter si possible la prise d'un AINS, en particulier chez les patients avec un risque élevé de saignements gastro-intestinaux. Si la combinaison est nécessaire, la prudence est recommandée (durée de la combinaison la plus courte possible et dosage le plus faible possible) et il est important d'informer le patient de ce risque, surtout sachant que certains AINS sont disponibles sans prescription. En fonction de la demi-vie d'élimination de l'ISRS (qui peut être de plusieurs jours, comme pour la fluoxétine), il est préférable d'éviter les AINS encore un certain temps après l'arrêt de l'ISRS.

Spécialités

AINS : voir Répertoire 9.1.1.
ISRS : voir Répertoire 10.3.1.1.

Sources spécifiques

1 Antidépresseurs IRS + AINS : saignements. *La Revue Prescrire* 2023 ; 43:747

2 Hossein Haghbin et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding with Concurrent Use of NSAID and SSRI: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2023 ; 68:1975–1982 https://doi.org/10.1007/s10620-022-07788-y

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.