

REPertoire COMMENTE DES MEDICAMENTS 2019



CBIP

CENTRE BELGE
D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Mises à jour régulières sur www.cbip.be

Abréviations

alc. = alcoolique	i.vitr. = intravitréen
amp. = ampoule	laryngophar. = laryngopharyngé
anti-Xa = anti-facteur Xa	lib. = libération ou libéré
auric. = auriculaire	liq. = liquide
bucc. = buccal	m = mois
buv. = buvable	max. = maximum
caps. = capsule	médic. = médicamenteux
cart. = cartouche	mEq = milliéquivalent
CFU = unité formant colonies	modif. = modifié
compr. = comprimé	(M)U(I) = (million) unité (internationale)
cons. = conservateur	nas. = nasal
cut. = cutané	nébul. = nébuliseur
dent. = dentaire	opht. = ophtalmique
disp. = dispersible	or. = oral
dos. = dose	orodisp. = orodispersible
efferv. = effervescent	oromuq. = oromuqueux
émuls. = émulsion	orophar. = oropharyngé
endocerv. = endocervical	p.artic. = périarticulaire
endotrach. = endotrachéobronchique	past. = pastille
enr. = enrobé	pdr = poudre
épilés. = épilésiennel	p.dural. = périodural
éq. = équivalent	pellic. = pelliculé
flac. = flacon	perf. = perfusion
gastr. = gastrique	p.j. = par jour
gastro-ent. = gastro-entéral	p.neur. = péri-neural
gastro-résist. = gastro-résistant	p.odont. = périodontal
gél. = gélule	Posol. = posologie
gingiv. = gingival	ppm = partie par million
glob. = globule	prép. = préparation
gran. = granulés	press. = pressurisé
gtts = gouttes	prol. = prolongé
i.artér. = intra-artériel	RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit
i.artic. = intra-articulaire	récip. = récipient
i.burs. = intrabursale	rect. = rectal
i.camér. = intra-camérulaire	resp. = respiration
i.card. = intracardiaque	s.c. = sous-cutané
i.cavern. = intracaverneux	s.conj. = sous-conjonctival
i.cistern. = intracisternal	séc. = sécable
i.derm. = intradermique	sem. = semaine
i.lés. = intralésionnel	ser. = seringue
i.m. = intramusculaire	s.muq. = sous-muqueux
implant. = implantation	sol. = solution ou soluble
impr. = imprégné	solv. = solvant
infiltr. = infiltration	SQ-T = unité de qualité standardisée
inhal. = inhalation	subling. = sublingual
inj. = injectable	supp. = suppositoire
instill. = instillation	susp. = suspension
i.ocul. = intra-oculaire	transderm. = transdermique
i.oss. = intra-osseux	TU = unité de tuberculine
i.périt. = intrapéritonéal	U.H. = usage hospitalier
i.pleur. = intrapleurale	UIK = unité inactivatrice de la kallidi- nogénase
IR = indice de réactivité	urétr. = urétral
irrig. = irrigation	vag. = vaginal
i.théc. = intrathécral	
i.tumor. = intratumoral	
i.utér. = intra-utérin	
i.v. = intraveineux	
i.ventr. = intraventriculaire	
i.vésic. = intravésical	

REPertoire COMMENTE DES MEDICAMENTS 2019

CBIP

CENTRE BELGE
D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Mises à jour régulières sur www.cbip.be

32^{ème} édition

REPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS 2019

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

(Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie)

asbl, agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Site Web: www.cbip.be ou www.bcfi.be

Adresses de correspondance

Rédaction

(concernant le contenu des publications du CBIP)

CBIP

c/o Campus Heymans, Blok B, 1^{er} étage

Corneel Heymanslaan 10

9000 Gent

e-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP

c/o Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé (AFMPS)

Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage

Place Victor Horta 40, bte 40

1060 Bruxelles

Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises dans le Répertoire Commenté des Médicaments)

administration@cbip.be (pour les changements d'adresse e-mail, les demandes de Répertoire; pour les médecins, les pharmaciens et les dentistes, les changements d'adresse postale sont automatiquement transmis par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale); pour les étudiants, la distribution se fait par le département responsable de leur faculté ou de leur école (les exemplaires ne sont pas envoyés individuellement aux étudiants)

informatique@cbip.be (à propos des aspects techniques du site Web et des versions électroniques du Répertoire)

Comité de rédaction

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), A. Baitar, G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Université Gent), A. Crepel, M. De Maesschalck, P. De Paepe (Université Gent), C. Devillers, B. Dhooghe, N. Fierens, G. Goesaert, H. Habraken, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Université Leuven), I. Latour, H. Marsily, N. Mortier, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Vandenhoven, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge), C. Veys

D/2019/0435/2

Editeur responsable:

Thierry Christiaens
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

© Les informations publiées dans le Répertoire Commenté des Médicaments 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.

Table des matières

Introduction	1
Intro. 1. Élaboration du Répertoire	1
Intro. 2. Guide d'utilisation du Répertoire	3
Intro. 3. Spécialités, symboles et abréviations	5
Intro. 4. Prix et modalités de remboursement	8
Intro. 5. Répertoire en ligne et site Web du CBIP www.cbip.be	11
Intro. 6. Bon usage des médicaments	12
Intro. 7. Intoxications médicamenteuses et urgences médicales	30
1. Système cardio-vasculaire	33
1.1. Hypertension	33
1.2. Angine de poitrine	48
1.3. Insuffisance cardiaque	52
1.4. Diurétiques	56
1.5. Bêta-bloquants	62
1.6. Antagonistes du calcium	68
1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	72
1.8. Antiarythmiques	80
1.9. Hypotension	87
1.10. Troubles vasculaires artériels	89
1.11. Veinotropes et capillarotropes	91
1.12. Hypolipidémiants	93
1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire	103
1.14. Alprostadil	105
1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel	106
1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire	107
2. Sang et coagulation	109
2.1. Antithrombotiques	109
2.2. Antihémorragiques	127
2.3. Médicaments de l'hématopoïèse	131
3. Système gastro-intestinal	135
3.1. Pathologie gastrique et duodénale	135
3.2. Spasmolytiques	145
3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas	147
3.4. Antiémétiques	149
3.5. Laxatifs	154
3.6. Antidiarrhéiques	162
3.7. Affections inflammatoires de l'intestin	166
3.8. Pathologie anale	169
4. Système respiratoire	170
4.1. Asthme et BPCO	170
4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants	186
4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires	192
5. Système hormonal	193
5.1. Diabète	193
5.2. Pathologie de la thyroïde	208
5.3. Hormones sexuelles	211
5.4. Corticostéroïdes	217
5.5. Hormones hypophysaires et hypothalamiques	221

5.6.	Médicaments divers du système hormonal	224
6.	Gynéco-obstétrique	226
6.1.	Médicaments dans les affections vulvovaginales	226
6.2.	Contraception	229
6.3.	Ménopause et substitution hormonale	241
6.4.	Médicaments agissant sur la motilité utérine	247
6.5.	Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation assistée	249
6.6.	Progestatifs	252
6.7.	Antiprogestatifs	255
6.8.	Lactation et hyperprolactinémie	256
6.9.	Médicaments divers utilisés en gynéco-obstétrique	258
7.	Système urogénital	259
7.1.	Troubles de la fonction vésicale	259
7.2.	Hypertrophie bénigne de la prostate	262
7.3.	Troubles de l'érection	265
7.4.	Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux	268
8.	Douleur et fièvre	270
8.1.	Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur	270
8.2.	Analgésiques - Antipyrétiques	273
8.3.	Opiïdes	279
8.4.	Antagonistes opioïdes	291
9.	Pathologies ostéo-articulaires	292
9.1.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	292
9.2.	Arthrite chronique	302
9.3.	Goutte	305
9.4.	Arthrose	308
9.5.	Ostéoporose et maladie de Paget	310
9.6.	Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires	318
10.	Système nerveux	319
10.1.	Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques	319
10.2.	Antipsychotiques	329
10.3.	Antidépresseurs	340
10.4.	Médicaments du TDAH et de la narcolepsie	356
10.5.	Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance	359
10.6.	Antiparkinsoniens	365
10.7.	Antiépileptiques	373
10.8.	Médicaments de la spasticité musculaire	387
10.9.	Antimigraineux	390
10.10.	Inhibiteurs des cholinestérases	395
10.11.	Médicaments de la maladie d'Alzheimer	396
10.12.	Médicaments de la maladie de Huntington	400
10.13.	Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)	401
10.14.	Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)	402
11.	Infections	404
11.1.	Antibactériens	404
11.2.	Antimycosiques	438
11.3.	Antiparasitaires	443
11.4.	Antiviraux	449

12. Immunité	461
12.1. Vaccins	461
12.2. Immunoglobulines	492
12.3. Immunomodulateurs	495
12.4. Allergie	510
13. Médicaments antitumoraux	516
13.1. Agents alkylants	517
13.2. Antimétabolites	520
13.3. Antibiotiques antitumoraux	524
13.4. Inhibiteurs de la topo-isomérase	526
13.5. Inhibiteurs des microtubules	527
13.6. Anticorps monoclonaux et cytokines	529
13.7. Inhibiteurs de protéines kinases	532
13.8. Antitumoraux divers	535
13.9. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie	538
13.10. Médicaments contre les effets indésirables des antitumoraux	541
14. Minéraux et vitamines	542
14.1. Minéraux	542
14.2. Vitamines	546
15. Dermatologie	555
15.1. Médicaments anti-infectieux	556
15.2. Corticostéroïdes	562
15.3. Antiprurigineux	565
15.4. Médicaments des traumatismes et des affections veineuses	565
15.5. Acné	566
15.6. Rosacée	568
15.7. Psoriasis	569
15.8. Kératolytiques	571
15.9. Enzymes	571
15.10. Préparations protectrices	572
15.11. Immunomodulateurs	572
15.12. Médicaments divers en dermatologie	573
15.13. Pansements actifs	574
16. Ophtalmologie	579
16.1. Anti-infectieux	579
16.2. Antiallergiques et anti-inflammatoires	581
16.3. Décongestionnants	583
16.4. Mydriatiques - Cycloplégiques	584
16.5. Médicaments du glaucome	585
16.6. Anesthésiques locaux	588
16.7. Larmes artificielles	589
16.8. Agents de diagnostic en ophtalmologie	589
16.9. Médicaments utilisés en chirurgie oculaire	589
16.10. Médicaments utilisés dans les pathologies de la rétine	590
16.11. Cellules épithéliales cornéennes autologues	591
17. Oto-Rhino-Laryngologie	592
17.1. Médicaments à usage otique	592
17.2. Maladie de Ménière	593
17.3. Rhinite et sinusite	593
17.4. Affections oro-pharyngées	599

18. Anesthésie	602
18.1. Anesthésie générale: voir www.cbip.be/anesthesie_generale	
18.2. Anesthésie locale	602
19. Agents de diagnostic: voir www.cbip.be/agents_de_diagnostic	
20. Médicaments divers	606
20.1. Antidotes et chélateurs	606
20.2. Obésité	610
20.3. Maladies métaboliques congénitales	611
20.4. Médicaments homéopathiques	613
Index	615

Introduction

INTRO. 1. ÉLABORATION DU RÉPERTOIRE

L'objectif du *Répertoire Commenté des Médicaments* (ci-après appelé «Répertoire») est de diffuser auprès des professionnels de la santé une information sur les médicaments indépendante et utilisable dans la pratique. Le Répertoire est édité par le «**Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique**» (CBIP). Le CBIP est une asbl qui est agréée et subsidiée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Ce Répertoire est envoyé gratuitement à tous les médecins, pharmaciens et dentistes. Les étudiants de dernière année de ces disciplines reçoivent le Répertoire par le biais de leur faculté. Les autres professionnels de la santé et les hautes écoles dans le domaine de la santé peuvent obtenir le Répertoire sur demande. Le Répertoire, ainsi que les Folia Pharmacotherapeutica, les «Bon à savoir», les Fiches de transparence et le Formulaire de soins aux Personnes Âgées peuvent aussi être consultés sur notre site Web (www.cbip.be, voir Intro.5.).

L'édition 2019 du Répertoire reprend les *spécialités pharmaceutiques autorisées (c.-à-d. enregistrées)* et commercialisées en Belgique au 10 janvier 2019, ainsi que les pansements actifs et les dispositifs intra-utérins (DIU).

Sur le site Web du CBIP, le Répertoire est mis à jour régulièrement (au moins trois fois par mois). Les nouveaux principes actifs et les principaux changements qui présentent un intérêt pour la pratique générale sont annoncés et commentés chaque mois dans un communiqué «Bon à savoir», et ensuite aussi dans les Folia («Informations récentes»). Les modifications apportées sur le site Web peuvent être trouvées chaque mois dans la rubrique «Modifications récentes» sous l'onglet «Publications».

Sur le site Web de la section vétérinaire du CBIP (www.vetcompendium.be) se trouvent les informations pharmacothérapeutiques concernant les médicaments à usage vétérinaire commercialisés en Belgique, qui peuvent être utiles notamment pour les pharmaciens d'officine.

Objectif du Répertoire

L'objectif de ce Répertoire est de promouvoir l'**usage rationnel des médicaments**. Un usage rationnel implique que seuls les médicaments ayant fait l'objet d'études validées soient utilisés, et ce de façon appropriée (en fonction de leurs indications, contre-indications, posologie, interactions ...) et en tenant compte de leur coût. Il faut mentionner à ce propos la notion de «pharmacothérapie basée sur des preuves»: il est important de savoir quelles sont les preuves concernant le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

Le choix d'un médicament doit également prendre en compte le **prix** qu'il coûte à l'individu et à la société. Pour cette raison, les prix des différents conditionnements et leurs éventuelles conditions de remboursement sont mentionnés. Sur le site Web du CBIP, des tableaux comparatifs des prix sont disponibles, qui s'affichent en cliquant sur «par groupe» ou sur le symbole euro € au niveau du conditionnement.

Remerciements

Ce Répertoire est édité sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du comité de rédaction (voir page II), par les collaborateurs administratifs et l'équipe informatique (L. Debelle, K. De Loof, V. Mortelmans, C. Romain, M. Rymen, H. Samuel, B. Vermeesch).

Lors de la révision annuelle, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts en chaque matière. Il leur a été demandé de déclarer les intérêts qui pourraient mener à des conflits d'intérêt. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires pour cette édition du Répertoire: J.L. Balligand, J.F. Baurain, H. Beele, F. Belpaire, M. Berlière, A. Berquin, D. Bijl, K. Bonte, E. Bottieau, H. Boudrez, K. Boussery, C. Brasseur, B. Bravenboer, G. Brusselle, P. Calle, S. Callens, R. Cauwels, I. Colin, H. Cooman, S. Croubels, A. Daloze, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Baets, T. Declercq, J. de Hoon, F. De Keyser, E. De Leenheer, E. Delgrange, D. De Looze, T. Deltombe, M. De Pauw, J. De Pooter, P. Depuydt, P. Deprez, E. Derom, A. De Sutter, M. de Tourchaninoff, M. De Vos, P. De Wil, M. Dhont, D. Duprez, P. Durez, P. Emmery, K. Everaert, L. Galanti, A. Goossens, A. Grégoire, F. Heller, T. Hendrickx, C. Hermans, P. Jadoul, B. Jandrain, A. Jeanjean, G. Joos, B. Keymeulen, A. Kozyreff, V. Kruse, J.M. Krzesinski, H. Lapeere, J. Lasudry, B. Lauwerys, P. Lebrun, R. Lefebvre, B. le Polain de Waroux, J. Longueville, V. Luyasu, D. Maiter, U. Maniewski-Kelner, L. Martens, C. Mathieu, F. Matthys, E. Mormont, M. Mostin, F. Nobels, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, W. Pitchot, T. Poelman, M. Ponchon, J.C. Preiser, H. Reyckler, S. Rottey, P. Santens, C. Scavée, P. Schelstraete, W. Schelstraete, J. Schoenen, A. Segers, S. Smet, P. Soentjens, R. Strooband, B. Swennen, D. Tennstedt, J.P. Thissen, G. Top, G. T'Sjoen, L. Van Bortel, J. Van Bouchaute, J. Van Calster, P. Van Crombrugge, M. Van de Castele, F. Vandekerckhove, H. Van den Aemele, P. Van den Bergh, E. Van Leeuwen, R. Van Loock, G. van Rijckevorsel, M. Van Winkel, M. Ventura, J. Verhaegen, H. Verhelst, H. Verstraelen, K. Verstraete, A.M. Vints, S. Ward, J. Warlin, J.B. Watelet, R. Westhovens, C. Wyns. Nous espérons qu'ils ne seront pas heurtés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu'un.

Les rédacteurs en chef

Prof. Dr T. Christiaens

Dr G. De Loof

Prof. Dr J.M. Maloteaux

1^{er} février 2019

INTRO. 2. GUIDE D'UTILISATION DU RÉPERTOIRE

Afin de faciliter un choix rationnel, les spécialités disponibles en Belgique sont regroupées dans le Répertoire en **vingt chapitres** sur base de leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques. Un chapitre comprend généralement plusieurs classes de médicaments. Les médicaments homéopathiques autorisés sont mentionnés dans le chapitre «Médicaments divers». Les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux ne sont pas repris. Le lecteur trouvera une **table des matières** au début du Répertoire et un **index alphabétique** des principes actifs, des noms de spécialités et des groupes thérapeutiques à la fin du Répertoire.

Une liste de sources utiles concernant le bon usage des médicaments peut être consultée sur notre site Web (www.cbip.be/refs).

L'objectif et le contenu des différentes rubriques du Répertoire sont expliqués ci-dessous. Plus d'informations peuvent être trouvées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et dans d'autres sources. Le RCP peut être consulté sur notre site Web www.cbip.be en cliquant sur la «grande gélule bleue» au niveau du conditionnement, et la notice pour le public en cliquant sur la «petite gélule bleue». Ce service a été mis en place en collaboration avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Positionnement. Pour chaque classe de médicaments, cette rubrique mentionne les avantages et les inconvénients des différents médicaments. L'objectif est de situer les médicaments à partir du point de vue du CBIP et de faciliter un choix rationnel. La rubrique «Positionnement» discute parfois d'usages thérapeutiques qui ne figurent pas (encore) comme indications dans le RCP (usage hors notice ou *off label*); lorsqu'une indication ne figurant pas dans le RCP est discutée, cela est mentionné explicitement. Dans la mesure du possible, le CBIP fonde son jugement sur des études randomisées contrôlées rigoureuses, en accordant l'attention voulue à la sélection de la population étudiée et au choix de critères d'évaluation cliniquement pertinents (mortalité, morbidité, qualité de vie). En l'absence de ce type d'études, il faut être attentif aux sources d'erreur possibles.

Le CBIP ne propose pas d'approche spécifique pour les médicaments à base de plantes [voir *Folia de juillet 2015*] ou homéopathiques [voir *Folia de novembre 2010*]; tout médicament, quelle que soit sa nature, doit être évalué en fonction des preuves de son efficacité et de son innocuité, de sa qualité, de sa facilité d'utilisation et de son coût.

Indications (synthèse du RCP). Le Répertoire ne mentionne pas nécessairement toutes les indications qui sont reprises dans le RCP; c'est pourquoi la rubrique s'intitule «Indications (synthèse du RCP)». L'objectif est de simplifier l'information en se focalisant sur la pertinence qu'elle a pour la pratique. Certains génériques n'ont pas toutes les indications du médicament de référence; le Répertoire n'en tient pas compte. Dans la rubrique «Indications», aucune indication ne figurant pas dans le RCP n'est mentionnée; l'utilisation «*off label*» est éventuellement mentionnée dans la rubrique «Positionnement» (voir plus haut).

Contre-indications. Les «contre-indications» et les «précautions particulières» sont souvent difficiles à distinguer et sont parfois catalogués différemment dans les RCP de produits analogues. La principale source utilisée comme référence pour les contre-indications reprises dans le Répertoire est le *British National Formulary*, conjointement aux RCP, au *Martindale* et au *Farmacotherapeutisch Kompas*. Dans cette rubrique dans le Répertoire, «l'insuffisance rénale» n'est mentionnée comme contre-indication que si elle l'est également dans la rubrique correspondante du RCP (voir *Intro.6.1.2.*). Pour les nouveaux médicaments, nous nous basons sur les principales contre-indications dans les RCP.

Effets indésirables. Seuls les principaux effets indésirables sont mentionnés: les effets fréquents et ceux qui ont un impact clinique important. Les principales sources utilisées sont: *Martindale*, *British National Formulary*, *Farmacotherapeutisch Kompas* et les RCP. Concernant quelques effets indésirables importants, voir *Intro.6.2*. Pour les nouveaux médicaments, nous nous basons sur les principaux effets indésirables dans les RCP. Pour plus de détails, il est toujours nécessaire de consulter le RCP et d'autres sources.

Grossesse et allaitement. Dans cette rubrique, on tient compte autant que possible des données se rapportant à l'être humain; les données observées chez l'animal n'ayant souvent pas de valeur prédictive pour l'homme, seuls les problèmes très graves rencontrés chez l'animal sont mentionnés. **Les problèmes les plus graves sont mentionnés en gras.** Nous appliquons les critères suivants.

- En cas de tératogénéité et/ou de toxicité embryonnaire avérée, nous mentionnons que l'utilisation pendant la grossesse est *contre-indiquée* et nous reprenons aussi cette information dans la rubrique «Contre-indications».
- En cas de suspicion d'un effet tératogène et/ou d'une toxicité embryonnaire, ou lorsque des problèmes peuvent survenir en période périnatale, nous mentionnons que l'utilisation en période de grossesse est *déconseillée*, et les risques pour la mère et l'enfant doivent être rigoureusement mis en balance avec le bénéfice escompté du traitement.

Plusieurs ouvrages de référence en matière de grossesse et d'allaitement servent de sources primaires: le *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* ainsi que le site Web du «Bijwerkingencentrum Lareb» (Pays-Bas) et le site Web du CRAT (France). Lorsqu'un médicament ne figure pas dans ces sources, soit parce qu'il n'est pas disponible, soit parce qu'il vient d'être commercialisé, le RCP sert de référence. Lorsque, dans le Répertoire, nous ne mentionnons pas de rubrique «Grossesse et allaitement» auprès d'une classe thérapeutique ou d'un médicament, cela signifie que nous n'avons pas trouvé de données inquiétantes dans nos sources. Cela ne signifie bien entendu pas que l'innocuité soit tout à fait certaine: que ce soit pour les anciens produits ou les produits récemment commercialisés, les données disponibles sont souvent très peu nombreuses. Pour plus d'explications sur l'usage de médicaments en période de grossesse ou d'allaitement, voir *Intro.6.4.*

Interactions. Un très grand nombre d'interactions sont décrites, mais bon nombre n'ont presque aucun impact clinique. Le Répertoire ne mentionne que les interactions pour lesquelles il existe des arguments d'un impact clinique. Ceci est toutefois souvent difficile à déterminer: il existe une grande variabilité entre les individus, et le risque d'effets indésirables graves dus à une interaction est influencé par des facteurs tels qu'une maladie sous-jacente, l'âge, la prédisposition génétique, des traitements médicamenteux concomitants, la dose et la durée d'utilisation (pour plus d'informations sur les interactions, voir *Intro.6.3.*).

Dans le Répertoire, les rubriques «Interactions» reprennent aussi bien des interactions pharmacodynamiques que pharmacocinétiques.

- Pour les interactions pharmacodynamiques, on utilise comme source principale *Stockley's Drug Interactions*.
- Les interactions pharmacocinétiques concernent surtout les interactions au niveau du cytochrome P450 (CYP450) et de la glycoprotéine P (P-gp). Outre les informations reprises dans les rubriques, les tableaux suivants sont également proposés.
 - *Tableau Ic.* et *Tableau Ie.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des différentes isoenzymes CYP;
 - *Tableau Id.* et *Tableau Ie.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp.

Les tableaux reprenant les interactions CYP et les tableaux des interactions au niveau de la P-gp sont réalisés selon une méthodologie appropriée. Dans les tableaux reprenant les interactions CYP ne figurent en principe que les substrats, inhibiteurs et inducteurs qui sont cités dans au moins deux des quatre sources suivantes: *Stockley's Drug Interactions*, *The Top 100 Drug Interactions*, *Commentaren Medicatiebewaking* et le site Web de *Flockhart*. Dans les tableaux d'interactions au niveau de la P-gp ne figurent que les substrats, inhibiteurs et inducteurs qui sont cités dans au moins deux des quatre sources suivantes: *Stockley's Drug Interactions*, *The Top 100 Drug Interactions*, *Commentaren Medicatiebewaking* et le Guide d'interactions de La Revue Prescrire. **Les interactions CYP et P-gp les plus pertinentes d'un point de vue clinique sont à prévoir avec les substrats, inhibiteurs et inducteurs indiqués en gras.**

- Les **substrats indiqués en gras** concernent une sélection de médicaments pour lesquels de légères variations de la dose peuvent s'avérer dangereuses. Il s'agit des «médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite» (voir *Intro.6.5.*).

- Les **inhibiteurs et les inducteurs CYP/P-gp indiqués en gras** sont les médicaments qui sont mentionnés dans au moins deux de nos sources comme des inhibiteurs ou inducteurs «puissants».
- Dans le *Tableau 2a. en 2.1.2.1.1.* sont mentionnées les interactions avec les antagonistes de la vitamine K; il s'agit dans ce cas aussi bien d'interactions pharmacocinétiques que pharmacodynamiques.
- Pour les nouveaux médicaments qui ne figurent souvent pas encore dans les ouvrages de référence, et pour les médicaments spécifiques au marché belge, l'information s'appuie sur les interactions cliniquement pertinentes mentionnées dans le RCP.
- Malgré notre méthodologie appropriée, il n'est pas toujours facile de décider si tel substrat, tel inducteur ou tel inhibiteur doit être mentionné. En effet, on ne dispose souvent pas de preuves concernant la pertinence clinique des interactions et il existe parfois des divergences frappantes entre les différentes sources.

Précautions particulières. Dans cette rubrique, nous attirons l'attention, le cas échéant, sur des groupes de patients spécifiques, p.ex. les enfants, les patients présentant des troubles rénaux (*voir Intro.6.1.2.*) ou des troubles hépatiques. On y mentionne également les mesures spécifiques à prendre dans l'intérêt du patient, tels que les contrôles sanguins ou les paramètres cliniques à surveiller.

Posologie/Administration et posologie. Sauf si mentionné autrement, les posologies reprises dans le Répertoire sont celles pour un adulte sans atteinte manifeste de la fonction rénale ou hépatique, et ce en l'absence d'interactions importantes. Il s'agit souvent de la posologie qui figure dans le RCP. Cette posologie est confrontée aux données de la littérature ou de l'ouvrage de référence *Martindale*; c'est pourquoi il y a parfois des divergences entre la posologie reprise dans le Répertoire et celle du RCP. La sensibilité des organes cibles et le devenir du médicament dans l'organisme peuvent varier considérablement d'un sujet à l'autre: les posologies mentionnées sont donc des posologies moyennes qui doivent souvent être adaptées en fonction des caractéristiques du patient. Quelques conseils généraux sur l'adaptation de la posologie en fonction de l'âge, de certains états pathologiques, de prédispositions génétiques, et sur le monitoring des concentrations plasmatiques sont donnés dans *Intro.6.1.*

On ne mentionne pas la posologie des spécialités réservées à l'usage hospitalier ou à un usage spécialisé. Elle n'est pas non plus mentionnée pour les médicaments à usage externe, les sirops antitussifs, etc.

L'utilisation de certaines spécialités n'est pas justifiée: cela est signalé explicitement dans le texte ou par la mention «*Posol.* – (médicament déconseillé)» en regard de la spécialité.

INTRO. 3. SPÉCIALITÉS, SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS

Dans le Répertoire ne sont repris que les produits enregistrés (autorisés) comme médicaments, ainsi que quelques dispositifs médicaux: les pansements actifs et les dispositifs intrautérins (DIU). En officine, on trouve aussi des produits qui ne sont pas enregistrés comme médicaments, tels que des compléments alimentaires et des produits cosmétiques, mais qui ressemblent parfois à des médicaments; ces produits ne sont pas repris dans ce Répertoire. Les préparations magistrales ne sont mentionnées dans le Répertoire que lorsqu'il n'existe pas d'alternative adéquate en spécialité. Le Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM), édité par l'AFMPS, reprend des préparations magistrales validées en termes de préparation et de stabilité, et a été choisi autant que possible comme référence.

Une liste des **abréviations** et des **symboles** utilisés dans ce Répertoire se trouve en deuxième et troisième de couverture.

Comme **nom de spécialité**, le Répertoire mentionne la dénomination du médicament, sans ajouter le dosage ou la forme pharmaceutique. Des termes comme par exemple «Retard» et «Forte» sont, le cas échéant, mentionnés au niveau des formes pharmaceutiques.

Le **nom de firme** qui est mentionné entre parenthèses auprès de chaque nom de spécialité est celui de la firme titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, qui est responsable de l'information. Lorsqu'il s'agit d'une firme étrangère, c'est le nom du distributeur belge ou du représentant local qui est mentionné. S'il n'y a pas de point de contact en Belgique, c'est la firme étrangère qui est mentionnée.

Pour chaque spécialité, la **composition en principes actifs** est donnée en utilisant la version française de la Dénomination Commune Internationale (DCI, *International Non-Proprietary Name* ou INN) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), lorsque celle-ci est disponible. Une molécule peut être mentionnée sous forme de sel, d'ester ou d'un autre dérivé. Lorsque le **dosage mentionné du médicament** se rapporte à la molécule entière (p.ex. sel ou ester), la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire après une virgule, p.ex. «morphine, sulfate». Lorsque le dosage mentionné du médicament se rapporte uniquement à la composante active de la molécule, la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire entre parenthèses, p.ex. «naloxone (chlorhydrate)». L'hydratation des molécules n'est pas prise en compte.

Voies d'administration et formes pharmaceutiques.

Les voies d'administration et les formes pharmaceutiques sont mentionnées en fonction des données provenant du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Nous utilisons les termes normalisés de l'EDQM (*European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare*) ou des termes dérivés. Les termes normalisés et leur définition peuvent être consultés sur <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>.

Un certain nombre de termes sont expliqués ci-dessous.

- Les voies *buccale* (bucc.), *sublinguale* (subling.), *oromucqueuse* (oromuq.) et *gingivale* (gingiv.) concernent les formes administrées dans la cavité buccale: l'administration par voie *buccale* vise un effet systémique, l'administration se faisant dans la cavité buccale entre les gencives et la joue; l'administration par voie *sublinguale* vise un effet systémique en se faisant sous la langue, tandis que l'administration par voie *oromucqueuse* vise un effet local ou systémique, l'administration se faisant au niveau de la muqueuse buccale. Le terme *oromucqueux* est uniquement utilisé lorsque des termes plus spécifiques (tels que sublingual, gingival, buccal) ne sont pas d'application et qu'il ne s'agit pas d'une administration orale classique (avec déglutition). L'administration par voie *gingivale* vise un effet local, l'administration se faisant au niveau des gencives.
- Les termes de *libération prolongée* (lib. prol.) et *libération modifiée* (lib. modif.) sont des spécifications de certaines formes pharmaceutiques (entre autres des formes orales solides, des collyres et des formes injectables). Ces termes sont utilisés pour indiquer la libération modifiée du principe actif. Le Répertoire reprend les termes qui sont utilisés dans les RCP. Le terme de *libération prolongée* signifie, selon la définition EDQM, que le principe actif est libéré plus lentement que d'habitude. Le terme de *libération modifiée* est un terme plus général utilisé pour signaler une modification dans la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du principe actif; ce terme n'est utilisé que lorsque les termes plus spécifiques de *gastro-résistant* ou de *libération prolongée* ne sont pas d'application.
- Les comprimés *pelliculés* (compr. pellic.) et *enrobés* (compr. enr.) sont des comprimés sans libération modifiée qui facilitent la déglutition. Les comprimés pelliculés sont couverts d'une mince pellicule de film polymérique, les comprimés enrobés ont un enrobage plus épais constitué de sucre ou de cire. À ne pas confondre avec le terme *gastro-résistant*, par lequel on désigne les formes galéniques empêchant l'altération du principe actif par les sucs gastriques.
- Les comprimés *sécables* (séc.) présentent une ligne de sécabilité. Ceci ne signifie pas nécessairement que la dose peut être réduite de moitié avec exactitude: dans certains cas par exemple, les comprimés sont sécables uniquement dans le but de faciliter la prise. Il existe sur le marché des dispositifs (coupe-comprimés) facilitant la division de comprimés.
- Les comprimés *dispersibles* (disp.) et *solubles* (sol.) se désagrègent dans l'eau en formant respectivement une suspension ou une solution. Toutefois, dans la plupart des cas, ces comprimés peuvent aussi être simplement avalés, contrairement aux *comprimés effervescents* (compr. efferv.) qui doivent toujours être dissous dans de l'eau.

– Les comprimés *orodispersibles* (orodisp.) se dissolvent rapidement dans la bouche sous l'action de la salive. Cela correspond aux termes tels que «instant», «comprimé fondant» etc., parfois utilisés par les firmes.

Chez les patients sous alimentation entérale et les patients qui présentent des problèmes de déglutition, il peut être nécessaire d'**écraser les médicaments**. Des informations plus détaillées sur les problèmes pouvant survenir à cette occasion peuvent être trouvées dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées (www.cbip.be), sur www.pletmedicatie.be (initiative de la *Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers*), et sur <http://www.afphb.be/doc/afphb/grtr/medicsonde/Administration%20des%20m%C3%A9dicaments%20par%20sonde%20AFPHB%202015.pdf> (initiative de l'Association Francophone des Pharmaciens Hospitaliers).

Le **sigle «R/»** indique que la spécialité est soumise à prescription. Certains médicaments peuvent être obtenus non seulement sur prescription, mais aussi «sur demande écrite du patient»; le cas échéant, cela est mentionné au niveau de la spécialité par le sigle «(R/».

Concernant la **prescription électronique** (Recip-e), voir www.inami.fgov.be, lancer une recherche sur «prescrire un médicament» (information du 10/12/18). À compter de janvier 2020, la prescription électronique deviendra la règle, à quelques exceptions près [voir *Folia de décembre 2018*]. En attendant, la prescription électronique est toutefois déjà fortement encouragée.

La mention «**stupéfiant**» est utilisée pour désigner les spécialités soumises à la réglementation des stupéfiants. La mention «**assimilé aux stupéfiants**» est utilisée lorsqu'une réglementation similaire à celle des stupéfiants est en vigueur. Pour ces spécialités, le dosage et le volume ou le nombre d'unités d'utilisation doivent être écrits en toutes lettres sur la prescription non électronique. Cette obligation ne vaut pas en cas de prescription électronique.

«**U.H.**» (usage hospitalier) indique que la spécialité n'a pas de prix public et est en principe utilisée uniquement en milieu hospitalier; pour ces spécialités, seul le plus petit conditionnement est mentionné.

Un certain nombre de médicaments est distribué en Belgique sous la même dénomination par des firmes différentes. Cette pratique est autorisée suite à la libre circulation des marchandises au niveau européen. Les mentions «**importation parallèle**» et «**distribution parallèle**» sont reprises au niveau de ces spécialités. Elles se distinguent par leur procédure administrative d'autorisation de mise sur le marché (nationale ou européenne).

Importation de médicaments non disponibles en Belgique: voir *Folia de septembre 2013*. Un médicament autorisé à l'étranger peut être importé lorsqu'il n'est pas (ou plus) disponible sur le marché belge. Le prescripteur doit rédiger une prescription au nom du patient et déclarer que le patient ne peut pas être traité de manière adéquate avec les médicaments autorisés en Belgique («Déclaration du médecin»). Certains médicaments importés peuvent être remboursés après accord du médecin-conseil de l'organisme assureur (remboursement selon le chapitre IVbis).

«**Médicament orphelin**» signifie qu'il s'agit d'un médicament ayant reçu le statut de médicament orphelin par l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA), et qu'il bénéficie encore de ce statut au 1^{er} janvier 2019 (voir http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm pour la liste mise à jour). Le statut de «médicament orphelin» peut être accordé lorsque le médicament est utilisé dans le cadre d'une maladie grave et rare. Les médicaments orphelins ont une procédure d'enregistrement spécifique qui comporte un certain nombre d'incitants pour les entreprises, afin de stimuler le développement de médicaments pour des maladies rares [voir *Folia d'octobre 2007*]. Certains médicaments ont également reçu le statut de médicament orphelin par les autorités belges. La plupart des médicaments orphelins sont remboursés en Belgique selon le chapitre IV (contrôle *a priori*). Quelques médicaments n'ayant plus le statut européen de médicament orphelin sont toutefois encore remboursés par l'INAMI en tant que médicament orphelin.

Dans le cadre du **dopage** dans le sport, la liste WADA (*World Anti-Doping Agency*; www.wada-ama.org) reprend les substances et les méthodes interdites.

Cette liste est mise à jour chaque année. Dans le Répertoire, deux symboles sont utilisés en ce qui concerne les médicaments et le dopage.

- Le symbole © est utilisé pour (1) les spécialités qui sont toujours interdites (que ce soit dans le cadre ou non d'une compétition, et ce dans tous les sports), (2) les spécialités qui ne sont interdites que dans le cadre d'une compétition, et (3) les spécialités qui ne sont interdites que dans certains sports.
 - Les sportifs d'élite sont tenus de demander de manière proactive une «Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques» (AUT) lorsqu'ils doivent utiliser un tel médicament pour des raisons médicales.
 - Les sportifs qui ne sont pas des sportifs d'élite peuvent soumettre préalablement une demande d'AUT, ainsi qu'après un contrôle antidopage (rétroactivement), mais si la demande est refusée, une procédure disciplinaire peut être ouverte.
 - Passer le curseur sur les symboles de dopage sur le site Web pour afficher plus de détails.
- Le symbole Ⓢ est utilisé pour (1) les spécialités à base de codéine ou d'éthylmorphine (qui peuvent entraîner un contrôle positif pour la morphine), (2) les spécialités à base de corticostéroïdes qui ne sont pas administrées par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale, et (3) les spécialités à base d'adrénaline en association à des anesthésiques. Ces médicaments avec le symbole Ⓢ ne sont pas interdits, mais peuvent toutefois entraîner un contrôle de dopage positif. Leur utilisation doit être signalée au médecin contrôleur.
- En cas de contrôle antidopage, il est préférable que les sportifs notent systématiquement sur le formulaire de contrôle antidopage tous les médicaments qu'ils ont pris durant les 7 jours précédant le contrôle.
- Pour plus de détails sur la lutte contre le dopage, nous renvoyons aux sites Web de la Communauté française (www.dopage.be) et de la Communauté flamande (www.dopinglijn.be).

INTRO. 4. PRIX ET MODALITÉS DE REMBOURSEMENT

Intro. 4.1. Prix

Le **prix** mentionné est le prix public.

Pour les médicaments à usage hospitalier (symbole «U.H.»), le Répertoire mentionne un *prix approximatif* par conditionnement. Il s'agit du «prix ex-usine» + 6 % de TVA. Afin d'attirer l'attention sur le fait que ce prix n'a qu'une valeur approximative, celui-ci est mentionné entre crochets et en italique. Le prix qui sera effectivement facturé au patient et à l'INAMI dépend de divers facteurs (p.ex. médicament inclus ou non dans le forfait). En mentionnant ce prix approximatif, le CBIP souhaite informer et sensibiliser le prescripteur et le pharmacien du coût parfois très élevé de certains médicaments à usage hospitalier.

Intro. 4.2. Modalités de remboursement

En principe, un seul conditionnement de spécialité est remboursé par prescription, sauf mention explicite dans la réglementation, par exemple pour les insulines. Dans le cas d'une prescription en DCI valable (voir *Intro.6.5.*), plusieurs conditionnements peuvent toutefois être remboursés par prescription, pour autant que le nombre d'unités total ne dépasse pas la durée de traitement mentionnée (maximum 3 mois).

Il existe **7 catégories de remboursement** pour les spécialités: A, B, C, Cs, Cx, Fa et Fb. Pour des raisons typographiques, on utilise des minuscules a, b et c dans les chapitres du Répertoire. La catégorie de remboursement attribuée par l'INAMI indique dans quelle mesure l'assurance obligatoire intervient dans les frais.

- La catégorie A (remboursement en totalité) comprend les «spécialités d'importance vitale».
- La catégorie B (remboursement en grande partie) comprend les «spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan thérapeutique».
- La catégorie C (remboursement partiel seulement, de manière décroissante de C à Cs, jusque Cx) comprend les «médicaments destinés au traitement symptomatique».
- Les catégories Fa et Fb indiquent des médicaments pour lesquels le remboursement d'un montant forfaitaire est prévu. Les catégories de remboursement

Fa et Fb ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier pour l'instant et ne sont pas mentionnées dans le Répertoire.

Dans le Répertoire, la catégorie de remboursement est mentionnée en regard de chaque conditionnement remboursable (sauf pour les médicaments à usage hospitalier, signalés par la mention «U.H.»); le remboursement d'une spécialité diffère parfois en fonction des indications.

La lettre qui indique la catégorie de remboursement peut être

- suivie du **signe !**: remboursement selon le chapitre IV, c.-à-d. uniquement après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur (contrôle *a priori*); pour certaines de ces spécialités, il suffit que le médecin traitant stipule une mention sur la prescription, p.ex. «tiers payant applicable»;
- suivie du **signe !**: remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil, mais avec possibilité d'un contrôle *a posteriori*;
- remplacée ou suivie des **lettres J ou aj**: ces lettres indiquent l'intervention spéciale de l'INAMI pour les contraceptifs chez les femmes de moins de 21 ans; aj signifie que le contraceptif est gratuit pour les femmes de moins de 21 ans;
- remplacée par la **lettre h**: la spécialité n'est remboursée qu'en milieu hospitalier;
- remplacée par les **lettres Chr**, qui indiquent l'intervention spéciale de l'INAMI chez certains patients atteints de douleurs chroniques persistantes [voir *Folia d'octobre 2012*].

Des informations plus détaillées en ce qui concerne le contrôle *a priori* et *a posteriori* sont disponibles sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be). Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II ou IV (sauf pour les médicaments portant la mention «U.H.» sur notre site) peuvent être affichées sur notre site Web (www.cbip.be) en cliquant sur le symbole ! ou !. Sur le même écran se trouve un lien vers le formulaire réglementaire de demande de remboursement, lorsque celui-ci est prévu par l'INAMI. La plupart des logiciels médicaux permettent d'introduire les demandes concernant le chapitre IV sous format électronique via MycareNet; pour certains médicaments, la procédure de demande électronique est même obligatoire.

L'intervention personnelle du patient (ticket modérateur) est calculée à partir de la base de remboursement au niveau ex-usine, complétée par la différence éventuelle entre le prix public et la base de remboursement (également appelé «supplément au ticket modérateur») [voir *Folia de mai 2010*]. Le plafond du ticket modérateur est le montant maximal payé par le patient comme ticket modérateur pour un médicament remboursé en catégorie B ou C. Le tableau ci-dessous reprend les plafonds du ticket modérateur en vigueur au 1^{er} janvier 2019.

Tableau la. Plafonds du ticket modérateur (suppléments non inclus)

Catégorie de remboursement	Assuré ordinaire	Intervention majorée*
A	Pas de ticket modérateur	Pas de ticket modérateur
B	€ 12,10	€ 8,00
B- grands conditionnements**	€ 15	€ 9,90
C	€ 15	€ 9,90
Cs et Cx	Pas de plafond	Pas de plafond

* En ce qui concerne l'«intervention majorée», voir www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/facilite-financiere/Pages/intervention-majorée-meilleur-remboursement-frais-medicaux.aspx

** Par «grand conditionnement», il faut entendre ici tout conditionnement public qui contient plus de 60 unités d'utilisation. Par «unité d'utilisation», on entend l'unidose, ou en cas de multidose, l'unité standard, à savoir 1 g, 1 ml ou 1 dose.

Pour certaines catégories de patients (p.ex. personnes à faible revenu, malades chroniques...), le **maximum à facturer** (MAF) s'applique. Par conséquent, pour ces patients et leur famille, l'intervention personnelle pour des prestations remboursées par l'INAMI (entre autres les médicaments remboursables) se limite à un montant annuel maximal. Depuis le 1^{er} janvier 2015, les patients qui bénéficient du maximum à facturer, ne doivent plus payer d'intervention personnelle

pour les médicaments remboursables en catégorie A, B ou C, ni pour le vaccin contre la grippe délivré dans une officine ouverte au public. Vous trouverez plus d'informations concernant le «maximum à facturer» sur www.inami.fgov.be (terme de recherche: «MAF»).

Pour obtenir des informations concernant le remboursement des **préparations magistrales**, voir www.inami.fgov.be (terme de recherche: «préparations magistrales»).

Pour les **patients hospitalisés**, l'intervention personnelle pour les spécialités pharmaceutiques remboursables est fixée forfaitairement à € 0,62 par journée d'hospitalisation (pour plus d'informations, voir www.riziv.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-services/hopitaux/forfaitarisation/Pages/default.aspx).

Tarification à l'unité. Depuis le 1^{er} avril 2015, pour les patients résidant en MRS/MRPA, les spécialités remboursables sous forme orale solide doivent obligatoirement être tarifées à l'unité (p.ex. par comprimé) dans les pharmacies publiques. La délivrance de médicaments par unité n'est pas obligatoire. Pour le médecin, rien ne change: la prescription médicamenteuse classique reste d'application. La tarification à l'unité exige de mentionner la posologie sur la prescription ainsi que la durée du traitement [voir site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be, terme de recherche: «Tarification par unité») et *Folia d'avril 2015*].

Médicaments «bon marché», «médicaments les moins chers», et médicaments sans ou avec supplément au ticket modérateur. Depuis le 1^{er} janvier 2015, une nouvelle définition du médicament «bon marché» est entrée en vigueur dans le cadre de l'évaluation du profil des prescripteurs [voir www.inami.fgov.be, terme de recherche «Prescrire bon marché»].

En se basant sur le ticket modérateur payé par le patient, on peut distinguer deux catégories de médicaments.

1. *Médicaments sans supplément au ticket modérateur.* Il s'agit des spécialités suivantes.

– Les «médicaments bon marché»:

- Les génériques, les copies et les spécialités originales dont le prix a suffisamment diminué et qui répondent aux 2 critères suivants: faire partie du système de remboursement de référence et figurer dans la catégorie des médicaments «les moins chers».
- Les médicaments biosimilaires et les médicaments biologiques dont le prix a suffisamment diminué.

Ces «médicaments bon marché» sont désignés dans ce Répertoire et sur notre site Web par le symbole \ominus (en vert sur notre site Web).

NB: Seules les prescriptions en DCI d'un principe actif repris dans le système de remboursement de référence sont prises en compte dans le calcul du pourcentage des prescriptions «bon marché».

– Les médicaments pour lesquels il n'y a pas de supplément au ticket modérateur mais qui ne font pas partie de la catégorie «médicaments bon marché»

- soit parce qu'il n'existe pas d'alternative «bon marché» à base du même principe actif;
- soit parce que le principe actif n'est pas encore repris dans le système de remboursement de référence;
- soit parce que le médicament n'est pas repris dans la catégorie des médicaments «les moins chers».

Ces médicaments sont désignés dans ce Répertoire et sur notre site Web par le symbole \circ (en bleu sur notre site Web).

2. *Médicaments avec un supplément au ticket modérateur.*

– Il s'agit des spécialités originales pour lesquelles il existe une alternative «bon marché» à base du même principe actif et qui n'ont pas ou pas suffisamment diminué de prix. Ces médicaments n'appartiennent pas à la catégorie des «médicaments bon marché». Les spécialités sont indiquées dans le Répertoire et sur notre site Web par le symbole $\underline{\circ}$ (en orange sur notre site Web).

Les tableaux comparatifs des prix sur notre site Web (accessibles en cliquant sur «par groupe» ou sur le symbole Ⓜ au niveau du conditionnement) permettent de comparer les spécialités contenant les mêmes principes actifs sur base de leur prix et des symboles \ominus , \circ et $\underline{\circ}$.

Il y a souvent confusion entre les notions de «médicament bon marché», «médicament le moins cher» et supplément au ticket modérateur. Ces notions sont interdépendantes mais sont à considérer sous des angles différents, soit celui du prescripteur, soit celui du pharmacien, soit celui du patient. Pour savoir ce que cela signifie dans la pratique, voir *Folia de juin 2015*.

Depuis le 1^{er} avril 2012, les antibiotiques et les antimycosiques prescrits pour le traitement d'une affection aiguë, ainsi que toute prescription en DCI (voir *Intro.6.5.*), ne seront remboursés qu'à la condition que le pharmacien délivre une spécialité désignée par l'INAMI comme étant «la moins chère», sauf si le médecin mentionne sur la prescription une exception approuvée par l'INAMI (raison thérapeutique ou allergie à l'un des excipients). En cas d'indisponibilité ou d'urgence, le pharmacien peut se soustraire au règlement concernant «le médicament le moins cher» et délivrer un autre médicament remboursable le moins cher possible, mais il doit le mentionner sur la prescription et, s'il s'agit d'une prescription papier, contresigner. Pour des informations plus détaillées, voir www.inami.fgov.be, chercher sur «antibiotiques-antimycosiques-règles». Sur le site Web du CBIP, les médicaments «les moins chers» apparaissent sur un fond vert-clair [voir *Folia de mai 2012*].

INTRO. 5. RÉPERTOIRE EN LIGNE ET SITE WEB DU CBIP WWW.CBIP.BE

Notre site Web propose les informations suivantes.

- Le **Répertoire Commenté des Médicaments**. Sur le site Web, le Répertoire est mis à jour au moins trois fois par mois. Chaque année aux environs du mois de mars, une révision complète de la version électronique est effectuée, parallèlement à la réédition de la version imprimée. Une version électronique du Répertoire Commenté des Médicaments est aussi disponible en format PDF (voir rubrique «Télécharger» sur notre site Web).
 - Le Répertoire reprend tous les médicaments à usage ambulatoire qui sont commercialisés en Belgique. Certains de ces médicaments sont parfois temporairement indisponibles. Les conditionnements pour lesquels une indisponibilité temporaire a été signalée à l'AFMPS par le titulaire d'autorisation, apparaissent en gris en ligne et sont indiqués au moyen du symbole ; le cas échéant, une date de retour probable et/ou un motif de l'indisponibilité est indiqué au passage du curseur de la souris sur le symbole .
 - Lorsqu'une spécialité venant d'être commercialisée n'a pas encore été positionnée dans le Répertoire, le site Web renvoie vers une page temporaire affichant les données techniques de la spécialité sous leur format habituel (forme, RCP, prix, cadre légal et modalités de remboursement).
 - Sur le site Web, les noms de spécialité et les principes actifs qui ne sont plus commercialisés en Belgique restent intégrés pendant 1 an dans les résultats de recherche sur nom de spécialité ou de principe actif. Lorsque certaines doses, formes ou tailles de conditionnement de spécialités existantes sont retirées du marché, elles continuent également à être mentionnées pendant 1 an dans le Répertoire en ligne. Lorsqu'il existe encore sur le marché une alternative ayant une même voie d'administration, posologie et une forme équivalente, le site vous renvoie également vers le groupe de médicaments incluant cette alternative.
 - Une application mobile du Répertoire, mise à jour mensuellement, est également disponible pour smartphone et tablette:
 - pour Android sur *Google Play* (recherche par «CBIP» ou «répertoire des médicaments»);
 - pour iOS sur *App Store* (recherche par «CBIP» ou «répertoire des médicaments»).
- **Tableaux comparatifs des prix** (cliquer sur «par groupe» au-dessus des spécialités ou sur le symbole  au niveau du conditionnement). Pour chaque spécialité, il existe un tableau comparatif des prix, établi par groupe. Des informations sur les modalités de remboursement y sont également données (voir plus haut).
- Dans ces tableaux comparatifs des prix, en passant votre curseur sur la catégorie de remboursement, vous pouvez voir si la spécialité est incluse ou non dans le **forfait hospitalier**. En passant votre curseur sur le nom de spécialité, vous obtenez des informations concernant le numéro *CTI-extended*, le numéro CNK, le code ATC, la DDD (*Defined Daily Dose*), et vous pouvez voir s'il s'agit d'un grand conditionnement ou si la spécialité est soumise à la tarification par unité.

- Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP, anciennement la notice scientifique) peut être consulté en cliquant sur la «grande gélule bleue» au niveau du conditionnement, et la **notice pour le public** en cliquant sur la «petite gélule bleue». Ce service a été mis en place en collaboration avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Les RCP et les notices pour le public peuvent aussi être consultés sur le site Web de l'AFMPS (www.afmps.be).
- Les **Folia Pharmacotherapeutica**. Ils sont disponibles sur le site Web, depuis janvier 1999, jusqu'au numéro le plus récent. Des liens entre les Folia sont proposés ainsi que, si possible, vers les articles consultés (via PubMed).
- Les **Fiches de transparence**, ainsi que leur mise à jour semestrielle, peuvent être consultées sur le site Web.
- La rubrique **Bon à savoir**. L'objectif de cette rubrique est d'informer sur l'actualité, et de donner un premier point de vue lorsque des informations au sujet d'études, de développements ou d'opinions sur des médicaments sont publiées par exemple dans les médias. Les lecteurs qui ont des suggestions à propos de certains sujets d'actualité peuvent les envoyer à l'adresse redaction@cbip.be.
- Le **Formulaire de soins aux Personnes Âgées**, développé par l'asbl Farmaka et désormais mis à jour par le CBIP, peut être consulté via le site Web du CBIP.
- **Folia Express**. Les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé peuvent s'inscrire au «Folia Express» via le site Web pour être informés par e-mail de tout nouveau communiqué important et pour recevoir chaque mois les Folia Pharmacotherapeutica. Les personnes déjà inscrites sont invitées à nous signaler tout changement éventuel de leur adresse e-mail, de préférence en cliquant sur le lien en bas de la newsletter que vous recevez par mail, soit en adressant un mail à administration@cbip.be.

INTRO. 6. BON USAGE DES MÉDICAMENTS

Intro. 6.1. Adaptation de la posologie

La posologie de la plupart des médicaments doit être adaptée en fonction de l'individu, entre autres en fonction de l'âge, des états pathologiques et parfois de la prédisposition génétique.

Intro. 6.1.1. Âge

- **Enfants**: chez le nouveau-né, le métabolisme et l'excrétion des médicaments se font très lentement, mais se normalisent généralement durant les premiers mois. La sensibilité des organes cibles chez le jeune enfant peut être très différente de celle chez l'adulte. Le poids corporel a bien entendu un impact sur la détermination de la dose. La posologie pédiatrique n'est mentionnée dans cet ouvrage que pour les médicaments couramment utilisés dans ce groupe d'âge. Il n'existe pas de bonnes formules permettant de calculer la posologie pédiatrique à partir de la posologie adulte, mais le poids de l'enfant est assurément un meilleur repère pour calculer la posologie approximative que l'âge de l'enfant.
- **Personnes âgées**: la sensibilité des organes cibles se modifie; le plus souvent elle augmente. Le devenir des médicaments est aussi modifié chez les personnes âgées: pour bon nombre de médicaments, le métabolisme est ralenti, mais c'est la diminution de l'excrétion rénale qui est la plus frappante (*voir insuffisance rénale Intro.6.1.2.*). La créatinine sérique chez les personnes âgées est, malgré la diminution de la fonction rénale, souvent faussement normale, et ce en raison d'une moindre production de créatinine consécutive à la réduction de la masse musculaire.

Intro. 6.1.2. États pathologiques

Dans certains états pathologiques, la sensibilité des organes cibles et le devenir des médicaments peuvent être modifiés.

Insuffisance rénale

- Chez les patients en *insuffisance rénale*, des variations pharmacocinétiques peuvent survenir, et la sensibilité des organes cibles peut être modifiée. Il faut surtout être attentif à la diminution de l'excrétion rénale des médicaments.
 - La plus grande vigilance est ici requise pour les médicaments ou leurs métabolites actifs qui sont entièrement ou fortement excrétés sous forme inchangée

dans l'urine, et ce en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir *Intro.6.5.*).

- Classiquement, et comme c'est également le cas dans le Répertoire, on qualifie l'insuffisance rénale de «légère» lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 60 et 90 ml/min, de «modérée» en cas de clairance de créatinine de 30 à 60 ml/min, et de «sévère» lorsque la clairance de la créatinine est de 15 à 30 ml/min. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min, on parle d'insuffisance rénale terminale ou «*end-stage renal disease*» (ESRD).
- Il existe plusieurs méthodes pour calculer la clairance de la créatinine comme mesure de la filtration glomérulaire, à partir de la créatinine sérique, en tenant compte des caractéristiques du patient. La clairance de la créatinine est souvent calculée selon la formule de Cockcroft et Gault; chez la femme, la valeur obtenue doit être multipliée par 0,85.

$$\text{Clairance de la créatinine (en ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids corporel (en kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 ml)}}$$

On utilise de plus en plus, pour mesurer la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire en utilisant la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) [voir *Folia de décembre 2010*].

- Dans le Répertoire il est indiqué au niveau des spécialités si une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale est recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
 - **Le symbole**  signifie que le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère.
 - **Le symbole**  signifie que le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication déjà en cas d'insuffisance rénale modérée, ou en cas d'insuffisance rénale sans en indiquer la gravité.
 - Si dans le RCP il n'est pas fait mention d'insuffisance rénale, ou s'il est mentionné qu'il n'existe pas suffisamment d'informations relatives à l'insuffisance rénale ou «qu'aucune réduction de la dose en cas d'insuffisance rénale» n'est nécessaire, aucun symbole n'est inséré auprès de la spécialité.
 - En cas d'ESRD (*End Stage Renal Disease*; clairance de la créatinine < 15 ml/min), il y a toujours des précautions particulières à prendre en relation avec la réduction de la dose ou les contre-indications: comme cela fait partie de la pratique spécialisée, cela n'est pas mentionné dans le Répertoire.
- Les symboles sont attribués en fonction des informations contenues dans le RCP. Pour les spécialités ayant un même principe actif, un même dosage et voie d'administration (c'est-à-dire appartenant au même groupe «DCI»), le symbole est attribué sur la base des informations contenues dans le RCP de l'une des spécialités, souvent la spécialité originale, et il n'a pas toujours été vérifié si toutes les spécialités de ce groupe reçoivent la même mention dans le RCP concernant l'insuffisance rénale. En général, le symbole le plus prudent est choisi. Dans certains cas, le CBIP dévie de l'information contenue dans le RCP de sorte que (1) pour les spécialités ayant un même principe actif mais un dosage plus élevé, l'avertissement reste au moins aussi vigoureux et (2) le symbole qui figure en regard d'une association correspond au symbole le plus prudent qui figure auprès des composants individuels. Pour ces spécialités, les informations diffèrent donc de celles reprises dans le RCP, et le symbole  ou  y est inséré (donc avec un point d'exclamation).
- Dans la rubrique «Contre-indications» du Répertoire, l'insuffisance rénale n'est mentionnée comme contre-indication que lorsque ceci est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP.
- Il convient de noter que dans les différents RCP les messages concernant l'insuffisance rénale sont variables et parfois formulés de façon ambiguë. L'interprétation joue en partie un rôle dans l'attribution des symboles mentionnés ci-dessus. Dans de nombreux cas, ce qui est mentionné à ce sujet dans le RCP ne correspond pas à ce qui est mentionné dans différentes sources; en outre, il y a souvent des divergences entre les différentes sources.

Insuffisance hépatique

- En cas d'*insuffisance hépatique*, le métabolisme des médicaments peut être ralenti, mais dans une proportion difficile à prévoir. Pour les médicaments ayant un effet de premier passage important, toute diminution du métabolisme entraînera une augmentation de la biodisponibilité. Certains médicaments sont des prodrogues et doivent être métabolisés dans le foie en une molécule active; ils peuvent être moins efficaces en cas de troubles hépatiques sévères.

Autres états pathologiques

- Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire dans *d'autres états pathologiques*, p.ex. en cas d'insuffisance cardiaque, mais il n'existe pas de règles générales à ce sujet.

Intro. 6.1.3. Prédilection génétique

- Il existe des variations génétiques au niveau d'enzymes qui interviennent dans le métabolisme de médicaments, mais aussi par exemple au niveau de protéines de transport et de récepteurs impliqués dans l'interaction d'un médicament avec un organe cible.
- En ce qui concerne les variations génétiques qui peuvent influencer le métabolisme et donc la réponse à un médicament, c'est surtout le polymorphisme génétique au niveau de certaines isoenzymes du cytochrome P450 (entre autres le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP2C19, voir *Intro. 6.3.*) qui est bien connu [voir *Folia d'août 2003 et décembre 2006*].
- On s'intéresse également au rôle joué par des facteurs génétiques dans l'apparition d'effets indésirables liés à certains médicaments [voir *Folia de février 2009*].

Intro. 6.1.4. Monitoring des concentrations plasmatiques

- Pour certains médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite, la détermination de la concentration plasmatique ou sanguine peut être utile, surtout lorsque leur pharmacocinétique présente de fortes variations ou lorsque celle-ci est fort modifiée par un état pathologique ou par des interactions.
- Pour certains médicaments, par exemple les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le mycophénolate, le sirolimus et le tacrolimus, les concentrations recherchées varient en fonction de l'âge, de l'indication et de l'utilisation concomitante d'autres médicaments.
- Le Répertoire mentionne la valeur des concentrations plasmatiques thérapeutiques de la digoxine, du lithium, de la théophylline et de certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et acide valproïque). La détermination de la concentration plasmatique ou sanguine peut également s'avérer utile pour d'autres médicaments, tels que par exemple l'adalimumab, les aminoglycosides, les glycopeptides, l'infliximab, la lamotrigine, le lévétiracétam, le méthotrexate, l'oxcarbazépine et le voriconazole.
- Pour l'interprétation des concentrations plasmatiques ou sanguines, une concertation avec le biologiste clinicien est souvent souhaitable.

Intro. 6.2. Effets indésirables

- Bon nombre d'effets indésirables liés aux médicaments sont souvent sans gravité, mais des réactions très graves, pouvant être fatales, sont possibles. Certains effets indésirables sont propres à une classe de médicaments déterminée, d'autres sont propres à une substance déterminée. Seuls les principaux effets indésirables (fréquents et graves) sont mentionnés dans ce Répertoire, le Martindale servant comme l'une des sources principales (voir *Intro. 2. Guide d'utilisation du Répertoire*); pour plus de détails, les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) ou des ouvrages spécialisés doivent être consultés.
- Pour certains médicaments, la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible: ce sont des médicaments avec un **marge thérapeutique-toxique étroite** (voir *Intro. 6.5.*). Même une légère augmentation des concentrations plasmatiques, par exemple en raison d'une interaction, peut provoquer des effets indésirables potentiellement fatals.

Intro. 6.2.1. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance, c.-à-d. la détection d'effets indésirables des médicaments après leur commercialisation, est nécessaire étant donné que le profil d'innocuité du médicament n'est généralement pas suffisamment connu au moment de sa commercialisation.

- *Notification d'effets indésirables suspectés.* La notification spontanée à un centre de pharmacovigilance est indispensable afin d'identifier précocement des signaux d'effets indésirables et de proposer des processus de gestion et de minimisation de ces risques. La notification à un centre de pharmacovigilance des effets indésirables suspectés suivants est particulièrement utile: les effets indésirables qui n'ont jamais été signalés (p.ex. ni dans le RCP, ni dans les

- manuels), les effets indésirables de médicaments introduits récemment (voir plus loin pour plus d'explications au sujet du symbole «triangle noir» ▼), les effets indésirables graves tels que des réactions potentiellement fatales, des réactions à l'origine d'une hospitalisation ou de séquelles irréversibles (p.ex. une invalidité, des malformations congénitales) et les effets indésirables observés chez les enfants. [Voir *Folia d'octobre 2006 et d'avril 2010*].
- *Le Centre de Pharmacovigilance et les «fiches jaunes»*. En Belgique, un système de notification spontanée est géré par le Centre de Pharmacovigilance de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et sages-femmes peuvent communiquer toute suspicion d'effet indésirable lié à un médicament au moyen des «fiches jaunes». Via le site Web www.fichejaune.be, les effets indésirables peuvent être notifiés en ligne au Centre de Pharmacovigilance. Sur la page «Télécharger» du site Web du CBIP, vous trouverez une version PDF de la «fiche jaune» (version imprimable), ainsi que le lien qui donne accès à www.fichejaune.be. Le Centre de Pharmacovigilance donne suite à chaque rapport de cas, p.ex. en envoyant des données de la littérature. De plus, une rubrique «Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance» est publiée chaque mois dans les *Folia Pharmacotherapeutica*. La réglementation européenne en matière de pharmacovigilance permet également aux patients de rapporter directement des effets indésirables au Centre de Pharmacovigilance [voir *Folia de juillet 2013*].
 - *Le symbole «triangle noir» (▼)*. Le symbole «triangle noir» (▼) a pour objectif d'attirer l'attention dans nos publications sur des spécialités à base d'un nouveau principe actif, des nouveaux médicaments biologiques, des médicaments enregistrés sous certaines conditions ou dans des circonstances exceptionnelles, et des médicaments pour lesquels des études d'innocuité sont exigées au fabricant. Le Centre de Pharmacovigilance suit ces médicaments de près; en cas de suspicion d'effet indésirable avec ces médicaments, il est très important de le notifier, même en cas de doute quant à la relation de causalité [voir *Folia de juillet 2013*]. Les spécialités conservent le symbole en principe pendant 5 ans, mais ce délai peut être prolongé. Le symbole figure dans le RCP et la notice des spécialités concernées. Une liste des médicaments concernés par le symbole, mise à jour mensuellement, peut être consultée sur le site Web de l'AFMPS (www.afmps.be) et sur notre site Web (dans «Espace de téléchargement»).
 - *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*. Les firmes pharmaceutiques peuvent informer les professionnels de la santé sur les risques potentiels liés à l'utilisation de certains médicaments, ainsi que sur les mesures ou les recommandations permettant de limiter ces risques, en faisant appel à la «Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)», également connue sous le nom de *Dear Doctor Letter*. Le groupe cible (médecins généralistes, médecins spécialistes, pharmaciens d'officine ou pharmaciens hospitaliers) est défini en fonction du médicament concerné. Ces DHPC sont disponibles sur le site Web de l'AFMPS (www.afmps.be), rubrique Usage humain - Pharmacovigilance - Lettres aux professionnels).
 - *Risk Minimization Activities*. Pour certains médicaments, des activités de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* ou RMA) supplémentaires sont exigées, en dehors du RCP et de la notice, pour garantir un usage aussi sûr que possible [voir *Folia de mars 2015*]. Il peut s'agir entre autres de matériel éducatif et de brochures. Les spécialités concernées sont désignées dans le Répertoire par le symbole ▽ (en orange sur notre site Web). En cliquant sur ce symbole, on est dirigé vers le site Web de l'AFMPS, à partir duquel vous pouvez télécharger les documents pour les différentes spécialités.
 - *Erreurs médicamenteuses*. Une erreur médicamenteuse est une défaillance involontaire dans le processus du traitement médicamenteux qui conduit à - ou est susceptible d'entraîner - un préjudice pour le patient. Il s'agit le plus souvent d'erreurs dans la prescription, la délivrance, le stockage, la préparation et l'administration d'un médicament. Les erreurs médicamenteuses ayant induit un effet indésirable peuvent être notifiées via le système de notification classique des effets indésirables (voir plus haut). Les erreurs médicamenteuses n'ayant pas induit d'effet indésirable peuvent être notifiées via medication-errors@afmps.be. Voir aussi: https://www.afmps.be/fr/notifier_une_erreur_medicamentuse_reelle_ou_potentielle. Concernant les erreurs médicamenteuses provoquées par des médicaments aux noms similaires, voir *Folia de septembre 2017*.

Intro. 6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes

Voir *Folia de novembre 2012*.

Les torsades de pointes sont des tachycardies ventriculaires, généralement associées à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), et dont l'issue peut être fatale. C'est pourquoi on accorde une attention particulière à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments.

- *Facteurs de risque de torsades de pointes.* Le lien entre un allongement de l'intervalle QT à l'ECG et l'apparition d'une arythmie est un processus complexe, et l'arythmie ne survient généralement qu'en présence de plusieurs facteurs de risque, p.ex. lorsque deux médicaments allongeant l'intervalle QT sont pris simultanément, ou lorsqu'un médicament allongeant l'intervalle QT est pris simultanément avec un médicament qui inhibe son métabolisme, avec un médicament bradycardisant (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer) ou avec un médicament susceptible de provoquer des troubles électrolytiques (p.ex. les diurétiques augmentant la perte de potassium). Les β -bloquants (à l'exception du sotalol), le diltiazem et le vérapamil ne posent probablement pas de problème dans ce cadre, malgré leur effet bradycardisant. D'autres facteurs de risque sont: âge > 65 ans, sexe féminin, cardiopathies (insuffisance cardiaque, ischémie, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré), troubles électrolytiques (hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie). Il existe aussi un syndrome du QT long congénital.
- *Médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT.* Dans le *Tableau Ib.* figurent les médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes. La liste se base principalement sur la liste «*Known risk of Tdp*» sur le site Web de *CredibleMeds*[®] (www.crediblemeds.org) ainsi que sur la liste «*High risk*» dans *Stockley's Drug Interactions*; pour les médicaments portant le symbole ▼, ainsi que pour les médicaments spécifiques au marché belge, les RCP sont utilisés. Les médicaments pour lesquels est mentionné un «risque potentiel» dans le tableau sont des médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT, mais dont l'impact clinique est moins clair. Pour nombre de médicaments, il manque les données nécessaires pour évaluer le risque d'allongement de l'intervalle QT. Ce n'est pas parce qu'un médicament ne figure pas dans ce tableau que tout risque d'allongement de l'intervalle QT peut nécessairement être exclu.

Tableau Ib. Médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (liste non exhaustive)

1.8. plusieurs antiarythmiques, surtout la cibenzoline, le disopyramide, le flécaïnide, la quinidine, le sotalol et le vernakalant; l'amiodarone provoque rarement des torsades de pointes.
3.4.1. dompéridone (surtout à doses > 30 mg par jour)
3.4.2. ondansétron (surtout à doses élevées par voie i.v.); risque potentiel aussi pour les autres antagonistes 5HT ₃ .
5.5.2. terlipressine
8.3. méthadone
9.2.1. hydroxychloroquine (surtout à doses élevées et en usage prolongé)
10.2. plusieurs antipsychotiques, surtout le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindol, le sulpiride, l'halopéridol à doses élevées
10.3. citalopram, escitalopram
10.4. guanfacine, pitolisant
10.11.1. donépézil
11.1.2. érythromycine (surtout par voie i.v.), azithromycine, clarithromycine, roxithromycine
11.1.5. ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine; risque potentiel pour la norfloxacine et l'ofloxacine
11.1.8.5. bédaquiline
11.2.3. fluconazole; risque potentiel pour l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole
11.3.2. artéméter + luméfantrine, arténimol + pipéraquine, quinine
11.3.3.2. pentamidine
11.4.3.2. risque potentiel pour l'atazanavir, le ritonavir + lopinavir et le ritonavir + saquinavir

12.4.1. hydroxyzine
13.1. oxaliplatine
13.7. bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, lenvatinib, osimertinib, ribociclib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour le dasatinib, le lapatinib, la midostaurine, le nilotinib, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib
13.8. anagrélide, arsenic trioxyde, panobinostat
18.1.1. propofol

Intro. 6.2.3. Effets indésirables anticholinergiques

- Les effets indésirables anticholinergiques centraux se traduisent surtout par des vertiges, rarement une régression cognitive et un délire, avec ou sans agitation.
- Les effets indésirables anticholinergiques périphériques se manifestent surtout sous forme d'une sécheresse de la bouche (avec risque accru de caries dentaires) et des yeux, une diminution de la sudation, des nausées et de la constipation, une mydriase et des troubles de l'accommodation, de la rétention urinaire; rarement, une tachycardie et des arythmies.
- Certains médicaments sont classés dans ce Répertoire comme «anticholinergiques» (syn. antagonistes des récepteurs muscariniques ou atropiniques) étant donné que l'effet recherché avec ces médicaments repose sur cet effet anticholinergique. Il s'agit du bromhydrate de butylhyoscine en cas de crampes abdominales, des anticholinergiques en cas de problèmes vésicaux, des anticholinergiques en cas d'asthme et de BPCO, des anticholinergiques en cas de maladie de Parkinson, de certains mydriatiques et cycloplégiques, de l'atropine.
- Bon nombre d'autres médicaments ont des propriétés anticholinergiques mais ne sont pas utilisés pour ces propriétés; ils sont néanmoins également associés à des effets indésirables anticholinergiques. Il s'agit surtout de certains antidépresseurs (surtout les ATC, mais aussi certains ISRS), de certains antihistaminiques H₁ (principalement la diphenhydramine, le diméthylhydrate, l'hydroxyzine, la méclozine et la prométhazine; dans une moindre mesure l'alimémazine, la cétrizine, la doxylamine, la fexofénadine, la loratadine et l'oxomémazine), de certains antipsychotiques (surtout les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide, la rispéridone), du baclofène, de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine, du disopyramide, du néfopam et de la tizanidine.
- Les principales contre-indications des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont: le glaucome à angle fermé, l'œsophagite par reflux, la sténose du pylore, l'atonie intestinale, l'iléus paralytique, la colite ulcéreuse sévère, la myasthénie grave.
- La prudence est surtout de rigueur chez les enfants et les personnes âgées car ils sont plus sensibles aux effets indésirables anticholinergiques; une diminution de la dose peut être indiquée. D'autres situations à risque sont l'hypertrophie prostatique, l'hyperthermie, la tachycardie (p.ex. due à une hyperthyroïdie ou à une insuffisance cardiaque), l'hypertension artérielle et l'infarctus aigu du myocarde. Une sédation exagérée peut se manifester en cas d'association avec d'autres médicaments à effet sédatif ou avec l'alcool.

Intro. 6.2.4. Syndrome sérotoninergique

Voir *Folia de mai 2016*.

- Le syndrome sérotoninergique se caractérise par la triade suivante: (1) excitation neuromusculaire (clonies, hyperréflexie, myoclonies, rigidité, tremblements), (2) dysfonctionnement du système autonome (entre autres hyperthermie parfois fatale, tachycardie), et (3) altération des facultés mentales (entre autres agitation, confusion).
- Les cas graves de syndrome sérotoninergique s'observent habituellement en cas de prise de deux ou plusieurs médicaments sérotoninergiques, parmi lesquels on trouve le plus souvent un inhibiteur de la MAO (phénelzine, moclobémide, les inhibiteurs de la MAO non psychotropes: linézolide et chlorure de méthylthionium). **En particulier l'association d'un inhibiteur de la MAO et d'un ISRS doit être évitée.**
- D'autres médicaments associés à un syndrome sérotoninergique sont principalement les ISRS (y compris la dapoxétine) et d'autres antidépresseurs (duloxétine, venlafaxine, clomipramine, imipramine), certains opioïdes (fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol), le dextrométhorphan, le lithium, le méthylphénidate, le millepertuis, les amphétamines et dérivés (p.ex. ecstasy). Un risque de syndrome sérotoninergique a

également été suggéré pour les médicaments suivants: les inhibiteurs de la MAO-B, la mirtazapine, le trazodone, les triptans.

Intro. 6.2.5. Syndrome malin des antipsychotiques

- Le syndrome malin des antipsychotiques (auparavant appelé syndrome malin des neuroleptiques) [voir *Folia de février 2008*] est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Il a également été décrit en cas d'association d'antipsychotiques avec du lithium. Le syndrome a aussi été décrit en cas d'arrêt brutal de lévodopa, des agonistes dopaminergiques ou des inhibiteurs de la COMT.
- Le syndrome se caractérise par l'apparition assez subite d'une rigidité extrapyramidale, de mouvements involontaires et d'hyperthermie, souvent associés à une dysarthrie, une dysphagie et une atteinte aiguë de la fonction rénale. Des troubles de la conscience et un dérèglement du système nerveux autonome peuvent également survenir.
- Le risque est plus élevé au début du traitement, après une augmentation de la dose ou en cas d'usage de doses élevées administrées par voie parentérale. Parmi les facteurs de risque, on compte entre autres la déshydratation et des antécédents du syndrome malin des antipsychotiques.
- Une hospitalisation d'urgence s'impose. Le syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie.

Intro. 6.2.6. Syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

- Le syndrome DRESS est une réaction rare d'hypersensibilité à certains médicaments, qui ne se manifeste qu'après 2 à 8 semaines de traitement.
- On observe de la fièvre, un exanthème, une lymphadénopathie et une éosinophilie, souvent associés à d'autres symptômes et des anomalies hématologiques.
- Après l'arrêt du médicament responsable du syndrome DRESS, celui-ci est généralement réversible mais une issue fatale est possible.
- Un grand nombre de médicaments peuvent provoquer le syndrome DRESS; il a été le plus souvent décrit avec des antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, lamotrigine); des cas ont également été rapportés avec l'allopurinol et le fébuxostat, les anti-infectieux, la sulfasalazine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Intro. 6.2.7. Hyperkaliémie

Voir *Folia d'avril 2010*.

- L'hyperkaliémie peut provoquer des problèmes cardiaques graves (allant jusqu'à des arythmies ventriculaires) et des problèmes neuromusculaires (faiblesse musculaire allant jusqu'à la paralysie).
- L'hyperkaliémie sévère ($K^+ > 6,5$ mmol/l, ou $K^+ > 6,0$ mmol/l s'accompagnant de modifications à l'ECG) est une situation potentiellement fatale nécessitant une prise en charge immédiate en milieu hospitalier, sous monitoring cardiaque.
- Lorsque la fonction rénale est normale, le potassium excédentaire est facilement éliminé. L'hyperkaliémie (concentration sérique en potassium $> 5,5$ mmol/l) est le plus souvent due à la conjonction de plusieurs facteurs parmi lesquels les plus importants sont l'insuffisance rénale (attention chez les personnes âgées et les diabétiques) et la prise de certains médicaments.
- Les groupes de médicaments pouvant causer une hyperkaliémie sont entre autres: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les sartans, les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments potassiques, les héparines, les AINS. Par ailleurs, les médicaments suivants peuvent également être associés à une hyperkaliémie: les immunoglobulines antilymphocytaires, la ciclosporine, la drospirénone, les érythropoïétines, le tacrolimus et le triméthoprime.
- Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés chez les patients présentant une hyperkaliémie pré-existante. Les suppléments potassiques et les diurétiques d'épargne potassique sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments cités ci-dessus (p.ex. la spironolactone à faible dose en association à un IECA dans l'insuffisance cardiaque). Il faut éviter d'utiliser concomitamment des suppléments potassiques et des diurétiques d'épargne potassique.

Intro. 6.2.8. Convulsions provoquées par des médicaments

- Parmi les médicaments qui peuvent provoquer des convulsions, on compte notamment les antidépresseurs (ATC et apparentés, ISRS), les antipsychotiques (plus fréquemment avec la clozapine), la bupropione, les stimulants centraux, les quinolones, la théophylline, le tapentadol, le tramadol. Le risque accroît lorsque ces médicaments sont associés entre eux. Chez les patients abusant de l'alcool, ces médicaments peuvent, en cas d'arrêt brutal de la consommation d'alcool, renforcer le risque de convulsions.
- La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de convulsions.
- Des convulsions peuvent également survenir en cas d'hypoglycémie liée à des antidiabétiques et en cas de surdosage avec des ATC notamment.
- Parmi les médicaments susceptibles de provoquer des convulsions lorsque leur usage chronique est soudainement arrêté, on compte notamment les benzodiazépines, les Z-drugs, les barbituriques.

Intro. 6.2.9. Crises de porphyrie provoquées par des médicaments

- Certains médicaments peuvent provoquer une crise de porphyrie aiguë (avec des symptômes abdominaux sévères, des douleurs, des convulsions ...). La porphyrie regroupe des affections reposant sur un trouble de la biosynthèse de l'hème, un constituant important de l'hémoglobine et d'autres protéines telles les enzymes du cytochrome P450.
- Beaucoup de médicaments ne sont pas sans risque chez les patients atteints de porphyrie. Il s'agit par exemple des inducteurs puissants du cytochrome P450 qui stimulent la synthèse de l'hème défectueux au niveau du foie (p.ex. les barbituriques, la phénytoïne). Pour d'autres médicaments, on ne connaît pas le mécanisme à l'origine de la crise aiguë de porphyrie.
- Etant donné la rareté de cette affection et les informations contradictoires dans la littérature, la porphyrie n'est mentionnée pour aucun médicament comme contre-indication dans le Répertoire. Des informations fiables et régulièrement mises à jour peuvent être obtenues sur le site Web de l'*European Porphyria Network* (www.porphyria-europe.com).

Intro. 6.2.10. Symptômes extrapyramidaux

- Principaux symptômes extrapyramidaux:
 - dystonie: augmentation persistante ou intermittente du tonus musculaire, résultant dans des mouvements répétés de rotation ou de torsion, p.ex. au niveau des paupières ou de la nuque;
 - acathisie: agitation motrice continue et involontaire;
 - parkinsonisme: syndrome hypokinétique-hypertonique.
- Des symptômes extrapyramidaux ont surtout été décrits avec les antipsychotiques (moins avec les antipsychotiques atypiques) et avec le métoclopramide.
- L'administration d'un anticholinergique améliore les symptômes de dystonie.
- Les enfants et les personnes âgées présentent un plus grand risque de symptômes extrapyramidaux.

Intro. 6.3. Interactions des médicaments

- Les interactions entre médicaments, ainsi que les interactions entre les médicaments et l'alimentation, l'alcool et le tabagisme, suscitent beaucoup d'intérêt. Pour les interactions entre les médicaments et l'alcool, nous renvoyons aux *Folia de mars 2017*.
- L'administration de plusieurs médicaments et les interactions qui s'ensuivent sont parfois souhaitables, comme c'est le cas par exemple lors du traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension et de la maladie de Parkinson, mais la polymédication peut entraîner des interactions indésirables ou entraver l'observance thérapeutique. Dans ce qui suit, on se penchera surtout sur les interactions indésirables dont tant la gravité que la fréquence d'apparition sont importantes.
- La possibilité qu'une interaction survienne en cas d'administration concomitante de deux ou plusieurs médicaments est un risque mais ne constitue que rarement une contre-indication. Une surveillance adéquate du patient permet en effet souvent d'administrer quand même certains médicaments de manière concomitante, moyennant néanmoins parfois une adaptation de la posologie. Mais la prudence reste de mise lors de toute administration concomitante de

médicaments, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (voir *Intro.6.2.*).

Les interactions peuvent être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'importance des interactions pharmacodynamiques est souvent sous-estimée à tort, sans doute parce que pour les interactions pharmacocinétiques, on peut mesurer des concentrations.

Interactions pharmacodynamiques

- On parle d'interactions pharmacodynamiques lorsque l'administration de plusieurs médicaments ou l'administration de médicaments avec des aliments ou de l'alcool p.ex., entraîne une modification de la réponse, sans que les concentrations des médicaments concernés ne soient modifiées dans l'organisme.
- Il s'agit p.ex. d'une compétition au niveau d'un récepteur (un agoniste et un antagoniste), de l'action de plusieurs médicaments sur un même organe cible (p.ex. le cerveau, entraînant une sédation excessive), de médicaments qui agissent à différents niveaux d'un même système (perturbant p.ex. l'homéostasie cardio-vasculaire) ou du processus normal de la coagulation.
- Les interactions pharmacodynamiques sont souvent un effet de classe, alors que les interactions pharmacocinétiques sont plus souvent spécifiques à un médicament en particulier.
- Comme les interactions pharmacocinétiques, les interactions pharmacodynamiques sont surtout importantes pour les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir *Intro.6.5.*).

Interactions pharmacocinétiques

- On parle d'interactions pharmacocinétiques lorsque la concentration d'un médicament est modifiée dans l'organisme par un autre médicament ou p.ex. par l'alimentation ou par l'alcool.
- La modification de la concentration d'un médicament dans l'organisme n'entraîne pas nécessairement une modification significative de la réponse clinique et les modifications mineures seront souvent sans conséquences.
- Les interactions pharmacocinétiques peuvent avoir lieu au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion d'un médicament. Il convient surtout d'être attentif aux interactions qui modifient la biodisponibilité ou entraînent une accélération ou un ralentissement du métabolisme hépatique du substrat («médicament cible»). Dans ce cas, le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs renforce en général la réponse, tandis que l'accélération du métabolisme par des inducteurs atténue la réponse. Les prodrogues (tels la codéine, le tamoxifène) font exception à cette règle, leur effet nécessitant la transformation en un métabolite actif: le ralentissement du métabolisme peut alors atténuer la réponse.
- Une augmentation de concentration a évidemment plus d'importance lorsque le «médicament cible» est susceptible de provoquer des effets indésirables potentiellement fatals, tels que les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite (voir *Intro. 6.5.*). Avec ces substrats, il convient par ailleurs d'être vigilant vis-à-vis d'interactions pharmacodynamiques.
- Les interactions peuvent aussi provoquer une diminution des concentrations plasmatiques, pouvant entraîner ainsi un échec thérapeutique, ce qui peut jouer un rôle très important avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite ou avec les contraceptifs par exemple.
- Le métabolisme hépatique des médicaments se fait principalement sous l'influence du système cytochrome P450 dans lequel interviennent plusieurs isoenzymes CYP. Chez l'être humain, ce sont surtout les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 qui interviennent dans le métabolisme des médicaments fréquemment utilisés (voir *Tableau 1c. et Tableau 1e.*). Certains médicaments sont métabolisés exclusivement ou principalement par l'une de ces isoenzymes, mais un médicament est souvent le substrat de plusieurs isoenzymes. Les médicaments, l'alcool, le tabagisme et l'alimentation peuvent renforcer (induire) ou diminuer (inhiber) l'activité de ces isoenzymes. Certains inhibiteurs ou inducteurs sont plus puissants ou moins puissants que d'autres, leur effet dépend aussi de leur concentration et donc de la dose utilisée. Par ailleurs, cet effet varie aussi beaucoup d'un individu à l'autre. L'impact d'un inhibiteur ou d'un inducteur sera évidemment d'autant plus important lorsque le «médicament cible» (le substrat) est métabolisé exclusivement ou principalement par une seule isoenzyme et s'il s'agit d'un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite. Les interactions au niveau des

Tableau Ic. Les isoenzymes CYP avec leurs substrats, inhibiteurs et inducteurs

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en gras. Pour plus d'informations, voir *Intro* 6.3.

	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
CYP1A2	Agomélatine, caféine, duloxétine, imipramine, mélatonine, olanzapine, pirfénone, pomalidomide, raségline, riluzole, roflumilol, ropivacaine, theophylline , tizandine, zolmitriptan	Carbamazépine, caféine, déférasirox, estrogènes et estrogènes-taïtis, éthynylœstradiol, fluvoxamine , méthoxsalène, norfloxacine, propafénone, stiripentol, ticlopidine
CYP2B6	Bupropione, cyclophosphamide , éfavirenz, ifosfamide , méthadone, névirapine, propofol, thiotépa	Copidogrel, ticlopidine, thiotépa, voriconazole
CYP2C8	Dabrafénib, enzaltamide, montélucast, paclitaxel , pioglitazone, répaglimide , sélexipag	Copidogrel , co-trimoxazole, déférasirox, térfilunomide, triméthoprime
CYP2C9	Acéocoumarol , brivaracétam , célécoxib, diclofénac, flurbiprofène, fluvastatine, glibenclamide , gluciazide , glimépiride , glipizide , gliquidone , ibuprofène, ifosfamide, lésumad, lésumad, midostaurine , naproxène, phenprocoumon , phénytoïne , proxicam, torassémide, warfarine	Amiodarone, capécitabine, céritinib, co-trimoxazole, éfavirenz, fluconazole , fluorouracil, fluoxétine, fluvastatine, fluvoxamine, méthimidazole, micnazole , stiripentol, sullaméthoxazole, tégatar, voriconazole
CYP2C19	Citalopram, cōpidogrel, diazépam, escitalopram, ésoméprazole, labétalol, lansoprazole, mooclobémide, oméprazole, pantoprazole, phénobarbital , phénytoïne , praguani, rabéprazole, voriconazole	Esoméprazole, felbamate, fluconazole , fluoxétine, fluvoxamine , isoniazide, lansoprazole, mooclobémide, modafinil, omépertus, stiripentol, ticlopidine , topiramate, voriconazole
CYP2D6	Amritypyline, aripiprazole, atomoxétine, carvedilol, clomipramine, codéine , dapoxétine, darifénacine, dextrométhorphan, dihydrocodéine , duloxétine, éliglustat, éthymorphine , flécaïnide , fluoxétine, halopéridol, imipramine, métropolol, nébivolol, nortriptyline, oxcodone , paroxétine, pitolisant, propafénone , propranolol, rispéridone, sertindole, tamoxifène, tétrabénazine, timolol, toféterodine, tramadol , ventlafaxine	Abiraterone, amiodarone, bupropione , célécoxib, chlorphénamine, cinacalcet , citalopram, cobicistat, diphenhydramine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine , fluvoxamine, halopéridol, méthadone, mirabegron , mooclobémide, panobinostat, paroxétine , pitolisant, propafénone , ritonavir , sertraline, stiripentol, terbinafine , ventlafaxine
CYP3A4	Alectinib , aléntani , almotriptan, alprazolam, amidarone , amiodipine, apixaban , aprémilast, aripiprazole, atazanavir, atorvastatine, avanafil, axitinib , bédaquiline, bétaméthasone, bictégravir, bosentan, bosutinib , brentuximab védotine , bromocriptine, budésônide, buprénorphine , cabozantinib , camabinoïdes, carbamazépine , chlorphenamine, céritinib , ciclosporine , clarithromycine, cobicistat, cobimétinib , colchicine , crizotinib , dabrafénib , dactalétiline, darifénacine, darunavir, dasaténib , dexaméthasone, dhydroergotamine, dilazem, disopyramide , doc-éclaxel , dolutégravir, dompéridone, donépézil, dutastéride, ébasine, ébasvir, élétriptan, élvitégravir, enzalutamide , éprérone, ergotamine, erlotinib , érythromycine, estrogènes, estrogestatilis, éthynylœstradiol, éthymorphine , éverolimus , félopidine, féntanyl , fésotérodine, fingolimod, funitazone, foscarnévir, fosaprépant, galantamine, géfitinib , glécoprévir, grazoprévir, guanfacine, halopéridol, hydrocortisone, ibrutinib , idelalisib , imatinib, inacatérol, irinotecan , itraconazole, ivabradine, ivacaftor, ixazomib , lapatinib , lenvatinib, lévonorgestrel, lopéramide, lopinavir, maraviroc, méthylprednisolone, midazolam, nétipitant, nétraptine, nédépine, nilotinib , olaparib , osimertinib , oxybutyline, paibociclib , panobinostat , pazopanib , perampanel , pibrentavir, pimozide, pipéraqone, ponatinib , prednisone, prednisolone, progestatifs, quétiapine, quinidine , quinine , ribociclib , rifabutine, rilpivirine, rociquat , ritonavir , rivaroxaban , roxolitinib , salmétérol, saquinavir, sélexipag, sertindole, sidéfénafil, simvastatine, sirolimus , solifénacine, sorafénib , sunitinib , tacrolimus , tadafafil, tamoxifène , tenosilorum , tégagrélol, thiotépa , tizanavir, toracétam, tovipitan, trastuzumab emtansine , trazodone, triamcinolone, triazolam, ulipristal, vandétanib , vardénafil, vépatasvir, vémurafénib , vénetoclax , vérapamil, vinblastine , vincristine , vindésine , vinorelbine , vismogégib , voxilaprévir, zolpédém, zopiclone	Amiodarone, aprépitant, atazanavir, cértinib, clarithromycine , cobicistat , crizotinib, darunavir, dilazem, érythromycine , fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, fosaprépant, idéalisib , imatinib, itraconazole, ivacaftor, kétoconazole , lépatinib, lopinavir, netupitant, nilotinib, olaparib, pazopanib, pamplémoussé/pomélo , pipéraqone, posaconazole , ribociclib, ritonavir , roxithromycine, saquinavir , stiripentol, télaprévir, tégagrélol, tizanavir, vérapamil, voriconazole

isoenzymes CYP peuvent être étudiées *in vitro*, en mesurant les concentrations plasmatiques, ou en étudiant la réponse à un médicament. Une modification *in vitro* ou une modification de la concentration plasmatique ne donne cependant pas toujours lieu à une modification cliniquement significative de la réponse.

- On s'intéresse également aux interactions pharmacocinétiques ayant lieu au niveau des protéines de transport membranaires, principalement la glycoprotéine P (P-gp). La P-gp est une pompe dépendant de l'ATP, présente dans certaines membranes cellulaires, qui élimine des substances étrangères des cellules. La P-gp diminue l'absorption intestinale des substrats, augmente leur élimination hépatique et rénale, et diminue la diffusion au niveau de la barrière hémato-encéphalique des substrats dans le cerveau. Les inducteurs de la P-gp diminuent les concentrations plasmatiques des substrats; les inhibiteurs augmentent la concentration plasmatique des substrats. Le *Tableau Id.* et *Tableau Ie.* reprennent les principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp. Plusieurs de ces substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp le sont également pour l'isoenzyme CYP3A4.
- Dans ce Répertoire, nous mentionnons seulement les interactions, aussi bien pharmacodynamiques que pharmacocinétiques, que l'on estime avoir un impact clinique. Ce n'est pas parce qu'une interaction n'est pas mentionnée dans le Répertoire que cela exclut qu'un problème puisse survenir. Pour notre méthodologie, nous vous renvoyons au point *Intr0.2. Guide d'utilisation du Répertoire*. Il est souvent difficile d'évaluer l'impact clinique d'une interaction. Par ailleurs, celui-ci varie beaucoup d'un individu à l'autre. L'apparition d'interactions et leur gravité sont fortement influencées par d'autres facteurs tels que l'affection sous-jacente, l'âge, la prédisposition génétique, d'autres traitements médicamenteux concomitants, la dose et la durée de l'utilisation.
- Dans les textes du Répertoire, les interactions sont mentionnées dans les rubriques concernées. Des tableaux reprennent également les interactions au niveau des isoenzymes CYP (voir *Tableau Ic.* et *Tableau Ie.*), les interactions au niveau de la glycoprotéine P (P-gp, voir *Tableau Id.* et *Tableau Ie.*) et les interactions avec les antagonistes de la vitamine K (voir *Tableau 2a. en 2.1.2.1.1.*).

Tableau Id. Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en gras. Pour plus d'informations, voir *Intr0.6.3.*

Substrats	Inhibiteurs (1 concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (1 concentration plasmatique du substrat)
Afatinib, apixaban, bictégravir, brentuximab védotine, carfilzomib, cériatinib, ciclosporine, cobimétinib, colchicine, crizotinib, dabigatran, daclatasvir, daunorubicine, digoxine, dolutégravir, doxorubicine, édoxaban, elbasvir, empagliflozine, erlotinib, étoposide, évérolimus, fexofénadine, fidaxomicine, glécaprévir, grazoprévir, idelalisib, indacatérol, lapatinib, ledipasvir, lenvatinib, linagliptine, lopéramide, maraviroc, nilotinib, nintédanib, olaparid, osimertinib, paclitaxel, palipéridone, panobinostat, pibrentasvir, pomalidomide, posaconazole, riociguat, ritonavir, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, silodosine, sirolimus, sitagliptine, sofosbuvir, tacrolimus, ténofovir, ticagrélor, topotécan, trabectédine, tramétinib, trastuzumab-emtansine, velpatasvir, vénétoclox, vinblastine, vincristine, vismодégib, voxilaprévir	Alectinib, amiodarone, atorvastatine, azithromycine, cabozantinib, carfilzomib, cériatinib, ciclosporine, clarithromycine, cobicistat, crizotinib, daclatasvir, diltiazem, éliglustat, érythromycine, glécaprévir, itraconazole, ivacaftor, kétoconazole, lapatinib, nicardipine, pibrentasvir, ponatinib, propafénone, ribociclib, rítonavir, saquinavir, ticagrélor, vandétanib, velpatasvir, vénétoclox, vérapamil, voxilaprévir	Carbamazépine, dabrafénib, milledpertuis, rifampicine, tipranavir

Tableau Ie. Liste alphabétique des substrats, inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP et P-gp

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en caractères gras. Pour plus d'informations, voir *Intr.6.3*.

	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de		Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
abiratéronne		2D6		carbamazépine	3A4		1A2 2B6 2C9 3A4 P-gp
acénocoumarol	2C9			carfilzomib	P-gp	P-gp	
afatinib	P-gp			carvédilol	2D6		
agomélatine	1A2			célécoxib	2C9	2D6	
alectinib	3A4	P-gp		céritinib	3A4 P-gp	2C9 3A4 P-gp	
alfentanil	3A4			ciclosporine	3A4 P-gp	P-gp	
almotriptan	3A4			cinacalcet		2D6	
alprazolam	3A4			ciprofloxacine		1A2	
amiodarone	3A4	2C9 2D6 3A4 P-gp		citalopram	2C19	2D6	
amitriptyline	2D6			clarithromycine	3A4	3A4 P-gp	
amlodipine	3A4			clomipramine	2D6		
apixaban	3A4 P-gp			clopidogrel	2C19	2B6 2C8	
aprémilast	3A4			clozapine	1A2		
aprépitant	3A4	3A4	2C9	cobicistat	3A4	2D6 3A4 P-gp	
aripirazole	2D6 3A4			cobimétinib	3A4 P-gp		
atazanavir	3A4	3A4		codéine	2D6		
atomoxétine	2D6			colchicine	3A4 P-gp		
atorvastatine	3A4	P-gp		co-trimoxazole		2C8 2C9	
avanafil	3A4			crizotinib	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
axitinib	3A4			cyclophosphamide	2B6		
azithromycine		P-gp		dabigatran	P-gp		
bédaquiline	3A4			dabrafénib	2C8 3A4	2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp	
bétaméthasone	3A4			daclatasvir	3A4 P-gp	P-gp	
bictégravir	3A4 P-gp			dapoxétine	2D6 3A4		
bosentan	3A4	2C9 3A4		darifénacine	2D6 3A4		
bosutinib	3A4			darunavir	3A4	3A4	
brentuximab védotine	3A4 P-gp			dasatinib	3A4		
brivaracétam	2C9						
bromocriptine	3A4						
budésônide	3A4						
buprénorfine	3A4						
bupropione	2B6	2D6					
cabozantinib	3A4	P-gp					
cannabinoïdes	3A4						
caféine	1A2	1A2					
capécitabine		2C9					

	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de		Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
daunorubicine	P-gp			étravirine			3A4
déférasirox		1A2 2C8		évérolimus	3A4 P-gp		
dexaméthasone	3A4			felbamate		2C19	
dextrométhorphane	2D6			féلودipine	3A4		
diazépam	2C19			fentanyl	3A4		
diclofénac	2C9			fésotérodine	3A4		
digoxine	P-gp			fexofénadine	P-gp		
dihydroergotamine	3A4			fidaxomicine	P-gp		
dihydrocodéine	2D6			ingolimod	3A4		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp		flécainide	2D6		
diphenhydramine		2D6		fluconazole		2C9 2C19 3A4	
disopyramide	3A4			fluoxétine	2D6	2C9 2C19 2D6 3A4	
docétaxel	3A4			fluorouracil		2C9	
dolutégravir	3A4 P-gp			flurbiprofène	2C9		
dompéridone	3A4			fluticasone	3A4		
donépézil	3A4			fluvastatine	2C9	2C9	
doxorubicine	P-gp			fluvoxamine		1A2 2C9 2C19 2D6 3A4	
duloxétine	1A2 2D6	2D6		fosamprénavir	3A4	3A4	
dutastéride	3A4			fosaprépitant	3A4	3A4	2C9
ébastine	3A4			fumée de cigarettes			1A2
édoxaban	P-gp			galantamine	3A4		
éfavirenz	2B6	2C9	2B6 2C19 3A4	géfítinib	3A4		
elbasvir	3A4 P-gp			glécaprévir	3A4 P-gp	P-gp	
élériptan	3A4			glibenclamide	2C9		
éliglustat	2D6	P-gp		gliclazide	2C9		
élvitégravir	3A4		2C9	glimépiride	2C9		
empagliflozine	P-gp			glipizide	2C9		
enzalutamide	2C8 3A4		2C9 2C19 3A4	gliquidone	2C9		
éplérénone	3A4			grazoprévir	3A4 P-gp		
ergotamine	3A4			guanfacine	3A4		
erlotinib	3A4 P-gp			halopéridol	2D6 3A4	2D6	
érythromycine	3A4	3A4 P-gp		hydrocortisone	3A4		
escitalopram	2C19	2D6		ibuprofène	2C9		
ésoméprazole	2C19	2C19		ibrutinib	3A4		
estrogènes	3A4	1A2		idélalisisb	3A4 P-gp	3A4	
estroprogestatifs	3A4	1A2		ifosfamide	2B6		
éthinylestrodiol	3A4	1A2		imatinib	3A4	3A4	
éthylmorphine	2D6 3A4						
étoposide	P-gp						

	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de		Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
imipramine	1A2 2D6				nébivolol		2D6
indacatérol	3A4 P-gp				nétupitant	3A4	3A4
irbésartan	2C9				névirapine	2B6 3A4	3A4
irinotécan	3A4				nicardipine		P-gp
isoniazide			2C19		nifédipine	3A4	
itraconazole	3A4	3A4 P-gp			nilotinib	3A4 P-gp	3A4
ivabradine	3A4				nintédanib	P-gp	
ivacaftor	3A4	3A4 P-gp			norfloxacine		1A2
ixazomib	3A4				nortriptyline		2D6
kétoconazole		3A4 P-gp			olanzapine		1A2
labétalol	2C19				olaparid	3A4 P-gp	3A4
lansoprazole	2C19	2C19			oméprazole	2C19	2C19
lapatinib	3A4 P-gp	CYP3A4 P-gp			osimertinib	3A4 P-gp	
lédipasvir	P-gp	P-gp			oxybutynine	3A4	
lenvatinib	3A4 P-gp				oxycodone		2D6
lésinurad	2C9		3A4		paclitaxel		2C8 P-gp
lévonorgestrel	3A4				palbociclib		3A4
linagliptine	P-gp				panobinostat	3A4 P-gp	2D6
lopéramide	2C8 3A4 P-gp				palipéridone		P-gp
lopinavir	3A4	3A4			pamplemousse		3A4
losartan	2C9				pantoprazole		2C19
maraviroc	3A4 P-gp				paroxétine	2D6	2D6
mélatonine	1A2				pazopanib	3A4	3A4
méthadone	2B6		2D6		phénobarbital	2C19	1A2 2B6 2C9 3A4
méthoxsalène			1A2		phenprocoumone	2C9	
méthylprednisolone	3A4				phénytoïne	2C9 2C19	1A2 2B6 2C9 3A4
métoprolol	2D6				pérampanel		3A4
métronidazole			2C9		pibrentasvir	3A4 P-gp	P-gp
miconazole			2C9		pimozide	3A4	
midazolam	3A4				pioglitazone	2C8	
millepertuis			2C9 2C19 3A4 P-gp		pipéraquine	3A4	3A4
midostaurine	2C9				pirféridone	1A2	
mirabégron			2D6		piroxicam	2C9	
mitotane			3A4		pitolisant	3A4 2D6	2D6 3A4
moclobémide	2C19	2C19 2D6			pomalidomide		1A2 P-gp
modafinil		2C19	3A4		pomélo		3A4
montélukast	2C8				ponatinib	3A4	P-gp
naproxène	2C9						

	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de		Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
posaconazole	P-gp	3A4		sildénafil	3A4		
prednisone	3A4			silodosine	P-gp		
prednisolone	3A4			simvastatine	3A4		
primidone			1A2 2C9 3A4	sirolimus	3A4 P-gp		
progestatifs	3A4			sitagliptine	P-gp		
proguanil	2C19			sofosbuvir	P-gp		
propafénone	2D6	1A2 2D6 P-gp		solifénacine	3A4		
propofol	2B6			sorafénib	3A4		
propranolol	2D6			stiripentol		1A2 2C9 2C19 2D6 3A4	
quétiapine	3A4			sulfaméthoxazole		2C9	
quinidine	3A4			sunitinib	3A4		
quinine	3A4			tacrolimus	3A4 P-gp		
rabéprazole	2C19			tadalafil	3A4		
rasagiline	1A2			tamoxifène	2D6 3A4		
répaglinide	2C8			tégafur		2C9	
ribociclib	3A4	3A4 P-gp		télotrístat			2B6 3A4
rifabutine	3A4		3A4	temsirolimus	3A4		
rifampicine			1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp	ténofovir	P-gp		
riluzole	1A2			terbinafine	2D6		
rilpivirine	3A4			tériflunomide		2C8	1A2
riociguat	3A4 P-pg			tétrabénazine	2D6		
rispéridone	2D6			théophylline	1A2		
ritonavir	3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	2B6 2C9	thiotépa	2B6 3A4	2B6	
rivaroxaban	3A4 P-gp			ticagrélor	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ropinirole	1A2			ticlopidine		1A2 2B6 2C19	
ropivacaïne	1A2			timolol	2D6		
roxithromycine		3A4		tipranavir	3A4	3A4	P-gp
rufinamide			3A4	tizanidine	1A2		
ruxolitinib	3A4			tofacitinib	3A4		
salmétérol	3A4			toltérodine	2D6		
saquinavir	3A4 P-gp	3A4 P-gp		tolvaptan	3A4		
saxagliptine	P-gp			topiramate		2C19	
sélexipag	2C8 3A4			topotécan	P-gp		
sertindole	2D6 3A4			torasémide	2C9		
sertraline		2D6		trabectédine	P-gp		
				tramadol	2D6		
				tramétinib	P-gp		
				trastuzumab emtansine	3A4 P-gp		

	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de		Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
trazodone	3A4			vincristine	3A4		
triamcinolone	3A4				P-gp		
triazolam	3A4			vindésine	3A4		
triméthoprime		2C8		vinorelbine	3A4		
ulipristal	3A4			voriconazole	2C19	2B6	
vandétanib	3A4	P-gp	3A4		2C9	2C19	
vardénafil	3A4				3A4		
velpatasvir	3A4	P-gp		vismodégib	3A4		
vémurafénib	3A4				P-gp		
vénétoclax	3A4	P-gp		voxilaprèvir	3A4	P-gp	
	P-gp				P-gp		
venlafaxine	2D6	2D6		warfarine	2C9		
verapamil	3A4	3A4	P-gp	zolmitriptan	1A2		
				zolidem	3A4		
vinblastine	3A4			zopiclone	3A4		
	P-gp						

Intro. 6.4. Médicaments pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse [voir Folia de décembre 2006]

- L'innocuité d'un médicament pendant la grossesse ne peut jamais être garantie, mais un effet nocif sur l'enfant à naître n'a été démontré de façon certaine que pour un petit nombre de médicaments, et pour la plupart des médicaments, la situation n'est pas claire.
- La mention «tératogène» signifie classiquement qu'il existe un risque d'anomalies congénitales structurelles, mais de plus en plus souvent, le terme est également utilisé en cas de risque de troubles fonctionnels. La mention «embryotoxique» ou «fœtotoxique» indique un effet toxique sur la fécondation et/ou le développement embryofœtal, incluant notamment des anomalies congénitales structurelles et fonctionnelles.
- Pour certains médicaments, il existe des indices d'un effet nocif chez l'animal, mais souvent, ceci n'est pas prédictif de la situation chez l'être humain. L'effet est souvent spécifique à l'espèce et lors des essais sur les animaux, on utilise des doses beaucoup plus élevées que chez l'être humain, alors que le risque d'anomalies structurelles et de troubles fonctionnels est souvent lié à la dose.
- Ce Répertoire mentionne quels sont les médicaments avec lesquels un effet néfaste a été prouvé ou est fortement suspecté chez l'homme; lorsque rien n'est signalé, cela ne signifie pas pour autant que l'innocuité soit prouvée. On tient compte autant que possible des données se rapportant à l'être humain; **les problèmes les plus graves sont signalés en caractères gras** (pour plus d'explications, voir Intro.2.).
- Pour de nombreux médicaments, des cas anecdotiques de malformations ont été rapportés chez l'être humain, mais on ne peut en tirer aucune conclusion: en effet, 2 à 4% des enfants nés vivants dont la mère n'a pas pris de médicaments pendant la grossesse présentent des malformations. En outre, pour beaucoup de médicaments, surtout ceux qui ont été introduits récemment, l'expérience chez l'être humain est inexistante ou insuffisante.
- Si un médicament est réellement indiqué, il faut bien peser les avantages et les inconvénients de celui-ci pour la mère et pour l'enfant. Le choix portera autant que possible sur un médicament utilisé déjà depuis longtemps et régulièrement pendant la grossesse et avec lequel il ne semble pas exister d'effet nocif. C'est le cas par exemple du paracétamol en cas de fièvre ou de douleur, et des pénicillines en cas d'infection. Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), on prend souvent une position défensive (p.ex. «ne pas utiliser en l'absence de données suffisantes») et les points de vue sont parfois très diffé-

rents dans les RCP dans les différentes spécialités à base d'un même principe actif (allant d'une contre-indication absolue à l'utilisation «lorsque le bénéfice escompté contrebalance le risque»).

- Le moment auquel on administre un médicament pendant la grossesse est souvent important.
 - En cas d'administration pendant le **premier trimestre de la grossesse** (du huitième jour jusqu'à la fin de la huitième semaine suivant la conception), il existe pour un certain nombre de médicaments un risque démontré d'anomalies structurales: c'est le cas p.ex. des antiépileptiques, le risque étant le plus grand avec l'acide valproïque [voir *Folia de mars 2015 et Folia de juin 2018*], des antitumoraux, des antagonistes de la vitamine K, des hormones sexuelles, de nombreux immunosuppresseurs, du misoprostol, du mycophénolate mofétil et de l'acide mycophénolique, des rétinoïdes, du lénalidomide et du thalidomide, de la vitamine A à doses élevées, du finastéride et du dutastéride, de la ribavirine, et des IECA et des sartans.
 - En cas d'administration pendant le **deuxième et le troisième trimestre de la grossesse**, certains médicaments peuvent être responsables d'un retard de croissance, de troubles fonctionnels et/ou d'une toxicité organique. C'est le cas par exemple des IECA, des sartans, des antagonistes de la vitamine K, des β -bloquants, des AINS, des salicylés, des tétracyclines et des antithyroïdiens.
 - Lors de l'utilisation pendant les **dernières semaines de la grossesse** d'hypnotiques, d'anxiolytiques, d'opioïdes, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques, des problèmes survenant peu après la naissance ont été décrits.
 - En cas d'administration **peu de temps avant l'accouchement**, certains médicaments peuvent influencer les contractions (p.ex. les β_2 -mimétiques) et les saignements (p.ex. l'acide acétylsalicylique, les AINS).
 - En cas d'administration **pendant l'accouchement**, certains médicaments peuvent poser des problèmes aigus chez le nouveau-né. C'est le cas par exemple des opioïdes et des anesthésiques par voie locale et systémique.
- On s'intéresse également de plus en plus à la possibilité d'une tératologie comportementale ou *behavioural teratology*, c.-à-d. des effets à long terme sur le cerveau et le comportement, en cas de traitement médicamenteux en période de grossesse. Jusqu'à présent, ceci a surtout été décrit avec certains antiépileptiques (surtout l'acide valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne), le risque paraissant le plus important avec l'acide valproïque [voir *Folia de mars 2015*].

Allaitement [voir *Folia de décembre 2006*]

- Certains médicaments possédant une toxicité organique intrinsèque et étant excrétés dans le lait maternel à des concentrations suffisamment élevées, sont en principe contre-indiqués pendant la période d'allaitement: p.ex. les antitumoraux, le lithium.
- La prudence est également de rigueur avec les médicaments ayant un effet sédatif: p.ex. les opioïdes, les benzodiazépines.
- La plupart des médicaments peuvent être utilisés pendant la période d'allaitement à condition de surveiller l'enfant; il est important de poursuivre l'allaitement dans la mesure du possible.
- 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.
- En tout cas, un médicament ne sera administré qu'en présence d'une indication bien établie.
- Ce Répertoire mentionne quels sont les médicaments avec lesquels un effet néfaste a été prouvé ou est fortement suspecté; lorsque rien n'est signalé, cela ne signifie pas pour autant que l'innocuité soit prouvée. On tient compte autant que possible des données se rapportant à l'être humain; **les problèmes les plus graves sont signalés en caractères gras (voir Intro.2.)**.
- Certains médicaments stimulent la lactation (les antagonistes dopaminergiques tels que les antipsychotiques, le métoclopramide, la dompéridone). La dompéridone est parfois utilisée pour favoriser la lactation, mais la question de savoir si cela présente des avantages cliniquement pertinents est controversée [voir *Folia de novembre 2017*]. D'autres médicaments, tels que la cabergoline, inhibent la lactation, mais leur place est limitée (voir 6.8.).

Intro. 6.5. Passage d'une spécialité à une autre, médicaments génériques, biosimilaires et prescription en DCI

- La **biodisponibilité** d'un médicament se définit comme étant la fraction (exprimée en pourcentage de la dose administrée) de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Lorsque la biodisponibilité de deux médicaments est identique et qu'ils atteignent une concentration plasmatique maximale comparable, on parle de bioéquivalence; la bioéquivalence signifie en principe l'équivalence clinique [voir *Folia de février 2010*]. **Les médicaments génériques** doivent démontrer une bioéquivalence avec le médicament original [voir *Folia d'avril 2012*].
- Un **médicament biosimilaire** est un médicament biologique pour lequel il a été prouvé qu'il est, d'un point de vue clinique, similaire à un médicament biologique de référence. Les médicaments biologiques ayant généralement une structure plus complexe que les molécules de synthèse chimique, le principe actif peut présenter une certaine variabilité. L'approche classique qui consiste à démontrer la bioéquivalence d'un générique par rapport au médicament de référence ne permet pas de démontrer la similarité des biosimilaires. Démontrer l'équivalence entre le biosimilaire et son produit de référence est plus complexe et exige de s'appuyer sur des données cliniques supplémentaires. Lorsque l'équivalence a été démontrée, cela signifie que les profils d'efficacité et d'innocuité des deux médicaments sont jugés identiques. Les médicaments biosimilaires sont soumis aux mêmes exigences en matière de pharmacovigilance que les médicaments biologiques en général, avec une attention particulière à l'immunogénicité [voir *Folia d'avril 2014*].
- Les changements des modalités de remboursement entraînent, plus souvent qu'auparavant, le remplacement d'une spécialité par une autre. Les spécialités originales, les génériques et les copies à base du même principe actif et qui ont le même dosage et la même forme galénique sont généralement interchangeables sans problèmes. Le fait de passer d'une spécialité à une autre peut toutefois entraîner une certaine confusion chez les patients sous médication chronique, en raison par exemple du changement de dénomination, de couleur ou de goût. Lors du remplacement d'une spécialité par une autre, le médecin et le pharmacien ont un rôle important dans l'information et le suivi du patient pour que celui-ci prenne correctement son traitement. Cela permet au patient de s'adapter à la nouvelle situation, et d'éviter qu'il ne prenne par exemple le même médicament deux fois sous des dénominations différentes.
- Dans certaines situations, il est préférable de ne pas passer d'une spécialité à une autre au cours d'un traitement chronique, ou de le faire très prudemment, par exemple lorsqu'il s'agit d'un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (voir plus loin). Certains excipients (p.ex. certains colorants ou agents conservateurs, l'aspartame, le gluten) peuvent poser des problèmes; on les appelle les «excipients à effet notoire». Les excipients sont toujours mentionnés dans le RCP, et il peut être utile par exemple de contrôler la présence de colorants ou de conservateurs lors de la prescription à des patients avec des antécédents d'allergie, la présence d'aspartame chez les patients atteints de phénylcétonurie, ou la présence de gluten chez les patients atteints d'une maladie cœliaque [voir *Folia de février 2006, février 2010 et avril 2012*].
- Les médicaments à **marge thérapeutique-toxique étroite** sont les médicaments mentionnés dans la note de l'AFMPS concernant la prescription en DCI: les aminoglycosides, les antiarythmiques, certains antiépileptiques, la clozapine, la colchicine, la digoxine et la méthylidigoxine, les immunosuppresseurs, la lévothyroxine, le lithium, la théophylline et les antagonistes de la vitamine K [voir https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_afmps_2018.pdf] (20/07/2018)]. Autres médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, associés à un risque d'effets indésirables potentiellement fatals: les antitumoraux, les opioïdes, les AOD, les glinides et les sulfamidés hypoglycémiantes.
- Pour la **prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI)**, outre les données administratives habituelles, les données suivantes doivent figurer sur la prescription en DCI pour qu'elle soit valable: la Dénomination Commune Internationale du principe actif ou des principes actifs, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration, le dosage, la dose journalière et la durée du traitement en semaines et/ou en jours [voir *Folia d'août 2010* et www.inami.fgov.be]. La note reprenant les règles opérationnelles pour la prescription en DCI est disponible sur https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_afmps_2018.pdf.

INTRO. 7. INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES ET URGENCES MÉDICALES

Intro. 7.1. Intoxications médicamenteuses

Voir 20.1. (pour les antidotes) et les *Folia de janvier 2011*.

Pour toute information, vous pouvez contacter à tout moment le Centre Antipoisons (tél. 070 245 245). Le Centre Antipoisons dispose également d'une réserve de certains antidotes (plus d'informations via www.poissoncentre.be).

Une prise en charge méthodique et un traitement s'imposent.

- Il convient en premier lieu de contrôler les *fonctions vitales* et de prendre si nécessaire les mesures classiques de soutien. Une diminution de l'état de conscience due à une hypoglycémie, au monoxyde de carbone ou à des morphiniques doit être immédiatement repérée et traitée de manière adéquate. Cela vaut aussi pour les convulsions provoquées par des intoxications.
- La *gravité* de l'intoxication doit ensuite être évaluée: de quel médicament s'agit-il, en quelle quantité et à quel moment a-t-il été pris, avec ou sans consommation concomitante d'alcool? Les informations obtenues à l'anamnèse ne sont cependant pas toujours fiables, en particulier en cas d'auto-intoxication intentionnelle, et la gravité de la situation peut être sous-estimée. Les renseignements obtenus à partir de l'examen clinique sont également importants. Il faut toutefois être attentif au fait que l'absence de symptômes peut être faussement rassurante (p.ex. en cas d'intoxication au paracétamol). En cas d'intoxication intentionnelle, une évaluation et une aide psychiatriques urgentes s'imposent.
- Il existe des *antidotes spécifiques* pour un nombre limité d'intoxications. Les antidotes spécifiques sont administrés en milieu hospitalier, rarement en première ligne. Les hôpitaux prenant en charge des cas d'intoxication aiguë doivent bien entendu disposer d'une série d'antidotes. Le Centre Antipoisons peut aider la pharmacie hospitalière à établir une liste des antidotes les plus appropriés au traitement des intoxications aiguës.
- Certaines techniques permettent de contrecarrer l'absorption gastro-intestinale de médicaments ou d'en accélérer l'élimination. En l'absence d'études randomisées contrôlées, les recommandations suivantes ont été établies sur base d'un consensus d'experts.
 - Le *charbon activé*, comme médicament adsorbant, est utile en cas d'ingestion orale d'une quantité potentiellement dangereuse d'un toxique s'il est administré dans l'heure qui suit l'intoxication; un intérêt éventuel en cas d'administration plus tardive n'est pas exclu. Lors de la prise de comprimés à libération prolongée, le charbon activé peut encore être utile plusieurs heures après la prise. Il convient de tenir compte d'un risque de pneumonie d'aspiration avec le charbon activé chez les patients présentant une diminution de l'état de conscience ou des vomissements.
 - Le *lavage gastrique* ne peut pas être effectué de manière systématique. Des facteurs tels que la gravité de l'intoxication, la probabilité que le lavage gastrique entraîne l'élimination d'une quantité cliniquement significative du médicament (entre autres en fonction du délai après la prise) et le risque de la procédure (entre autres aspiration, traumatisme de l'œsophage) doivent être pris en considération.
 - Le *déclenchement de vomissements au moyen de sirop d'ipeca* n'a plus de place.
 - Un *lavage intestinal* par du polyéthylène glycol est parfois proposé dans certaines intoxications par des médicaments à libération prolongée.
 - L'utilisation de *laxatifs* dans les intoxications n'est pas argumentée.
 - Une *diurèse forcée* au moyen de diurétiques de l'anse (voir 1.4.1.2.) est rarement indiquée.
 - Une *hémodialyse* et d'autres techniques d'épuration peuvent être utiles dans un nombre limité d'intoxications.
 - L'*administration intraveineuse d'une émulsion lipidique* peut être utile dans les intoxications sévères aux anesthésiques locaux; la place dans d'autres intoxications n'est pas clairement établie.

Intro. 7.2. Médicaments de la trousse d'urgence destinée au généraliste

Il n'est pas facile de déterminer le contenu rationnel d'une trousse d'urgence. Le choix repose dès lors en grande partie sur l'expérience personnelle. Les exigences d'un médecin pratiquant à proximité d'un hôpital disposant d'un service d'urgence spécialisé et d'un service d'aide médicale urgente (SAMU) seront différentes de celles d'un médecin pratiquant loin d'un tel hôpital. Il faut aussi insister sur les exigences de conservation de certains médicaments, ainsi que sur la nécessité de respecter les dates de péremption.

Le pharmacien peut délivrer des médicaments à usage humain pour la trousse d'urgence d'un prescripteur s'ils ont été prescrits sur un document original daté et signé, reprenant le nom et l'adresse du prescripteur, ainsi que la mention «trousse d'urgence» (AR du 21 janvier 2009).

Un contenu-type d'une trousse d'urgence destinée au généraliste est proposé dans le *Tableau If*. Les médicaments sont cités sans mention de leur posologie. La liste ne retient dans chaque cas qu'un seul produit parmi d'autres possibilités parfois nombreuses, ce qui n'exclut évidemment pas d'autres choix. Il va de soi qu'il est utile d'avoir à disposition des aiguilles et des seringues, un cathéter périphérique ainsi qu'une chambre d'expansion; dans certains cas, une aiguille de perfusion et une solution de perfusion peuvent aussi être utiles.

Domus Medica a publié des recommandations au sujet de l'utilisation de la trousse d'urgence: «*Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. Gebruik van medicatie bij urgenties*», voir www.domusmedica.be, «*Aanbevelingen*».

Tableau If. Médicaments de la trousse d'urgence

<i>AINS</i>	diclofénac amp. 75 mg/3 ml (i.m.)
<i>Analgésiques</i>	- paracétamol (oral) - morphine amp. 10 mg/1 ml (s.c. - i.m. - i.v)
<i>Antagoniste des opioïdes</i>	naloxone amp. 0,4 mg/1 ml (i.m.-i.v.)
<i>Antiagrégant</i>	acide acétylsalicylique 300 mg environ sous forme soluble
<i>Vasodilatateur</i>	dinitrate d'isosorbide compr. (sublingual) 5 mg
<i>Antiémétique</i>	métoclopramide amp. 10 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Antiépileptiques</i>	midazolam 5 mg/2 ml i.m. amp. (ou par voie buccale chez l'enfant)
<i>Antipsychotique</i>	halopéridol amp. 5 mg/1 ml (i.m.) rispéridone compr. (sec.) 1 mg
<i>Anxiolytique</i>	benzodiazépine à durée d'action intermédiaire (oral)
<i>Bronchodilatateurs</i>	- salbutamol pour inhalation en flacon pressurisé - ipratropium pour inhalation en flacon pressurisé
<i>Corticostéroïdes</i>	- méthylprednisolone amp. 125 mg/2 ml (i.m. - i.v.) (de préférence sans agent conservateur) et compr. 32 mg (oral) - bétaméthasone gouttes 0,5 mg/ml (oral)
<i>Diurétique</i>	furosémide amp. 20 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Médicaments hyperglycémisants</i>	- glucagon amp. 1 mg/1 ml (i.m. - i.v. - s.c.) - glucose amp. 3 ou 5 g/10 ml (i.v.) ou perfusion 10%
<i>Ocytocique</i>	ocytocine amp. 10 U/1 ml (i.m. ou i.v. lente)
<i>Sympathicomimétique</i>	adrénaline amp. 1 mg/1 ml (1/1.000) (i.m.) ou en seringue préremplie (voir 1.9.7.)

Un antihistaminique par voie parentérale (p.ex. clémastine 2 mg/ml amp.) et un anticholinergique (p.ex. bipéridène 5 mg/1 ml amp.) auraient bien une place dans la trousse d'urgence mais ces formes ne sont plus disponibles en Belgique (il est toutefois possible de les importer de l'étranger).

Intro. 7.3. Traitement des réactions anaphylactiques

– Les réactions anaphylactiques sont toujours potentiellement fatales, qu'elles soient d'origine allergique ou non allergique. La survenue d'une réaction anaphylactique doit être considérée comme une urgence, et il convient dans la pratique ambulatoire d'appeler les services de secours au numéro 112.

- Parmi les médicaments susceptibles de provoquer des réactions anaphylactiques, on compte: les IECA et les sartans, les pénicillines, les céphalosporines, l'acide acétylsalicylique, les AINS, les agents chimiothérapeutiques, les produits de contraste, les anesthésiques locaux. Des réactions croisées sont possibles, par exemple entre les différentes pénicillines, entre les différents AINS ou entre les pénicillines et certaines céphalosporines.
- Les β -bloquants peuvent aggraver l'évolution d'une réaction anaphylactique et diminuer la réponse à l'adrénaline.
- L'*adrénaline* (épinéphrine) constitue la base du traitement en cas de réaction anaphylactique (difficultés respiratoires ou hypotension).
 - L'administration intramusculaire au niveau de la face latérale de la cuisse est à préférer à l'administration sous-cutanée en raison d'une meilleure absorption en cas d'hypotension.
 - Une injection intraveineuse ne peut être effectuée que par une équipe spécialisée; pour ce faire, la solution d'adrénaline doit d'abord être diluée (1/10.000) et l'injection doit se faire lentement, sous monitoring cardiaque.
 - L'adrénaline est disponible en ampoules de 1 ml avec 0,4 mg, 0,8 mg ou 1 mg d'adrénaline et en seringues auto-injectables (voir plus loin).

Dose d'adrénaline (en principe par voie intramusculaire): 0,01 mg/kg (maximum 0,5 mg).

Ceci correspond aux posologies suivantes, en fonction de l'âge, d'une solution 1/1.000 (c.-à-d. 1 mg/ml):

Adulte	0,5 mg (0,5 ml)
Enfant âgé de plus de 12 ans (> 40 kg)	0,5 mg (0,5 ml)
Enfant 6-12 ans (20-40 kg)	0,3 mg (0,3 ml)
Enfant âgé de moins de 6 ans (< 20 kg)	0,15 mg (0,15 ml)

La dose peut être répétée après 5 minutes en l'absence d'une amélioration clinique suffisante.

- Il existe aussi des seringues auto-injectables à base d'adrénaline à usage intramusculaire contenant 0,15 mg/dose (pour l'usage chez l'enfant) ou contenant 0,3 mg/dose (pour l'usage chez l'adulte), ce qui peut être utile par exemple pour les personnes avec une allergie connue aux piqûres d'abeilles, de guêpes ou de bourdons, aux cacahuètes, ou aux poissons et aux crustacés (voir 1.9.1.). Les patients et leur entourage doivent toutefois recevoir des instructions en ce qui concerne la dose à utiliser et la manière de procéder [voir *Folia de février 2013*]. Les professionnels de la santé rarement confrontés aux réactions anaphylactiques peuvent utiliser des seringues auto-injectables. Les seringues auto-injectables ont une durée de conservation limitée.
- L'adrénaline peut être associée à des effets indésirables tels qu'une ischémie myocardique, des arythmies cardiaques et une crise hypertensive, mais ceux-ci sont rares en cas d'administration intramusculaire de doses correctes.
- En présence d'une urticaire, d'œdèmes et/ou de démangeaisons, on administre en général aussi un *antihistaminique H₁* par voie orale (ou parentérale). Ceci a toutefois peu d'effet sur l'hypotension et le bronchospasme.
- L'administration d'un *corticostéroïde*, en injection intraveineuse ou, si celle-ci est difficile, par voie intramusculaire, p.ex. de l'hydrocortisone (250 mg) ou de la méthylprednisolone (125 mg; chez l'enfant: 2 mg/kg), de préférence sans agent conservateur, permet de raccourcir la durée de la réaction anaphylactique et d'éviter une aggravation ultérieure. L'effet maximal n'apparaît cependant qu'après plusieurs heures.
- Des β_2 -*mimétiques* en inhalation peuvent être utiles en cas de bronchospasme mais ils ne remplacent pas l'adrénaline en cas de bronchospasme sévère.
- Si la situation est moins grave et que les symptômes se limitent à la peau, l'administration d'adrénaline n'est pas nécessaire et l'administration par voie orale ou intramusculaire d'un corticostéroïde est souvent suffisante, éventuellement en association à un antihistaminique H₁ par voie orale ou parentérale.

1. Système cardio-vasculaire

- 1.1. Hypertension
- 1.2. Angine de poitrine
- 1.3. Insuffisance cardiaque
- 1.4. Diurétiques
- 1.5. Bêta-bloquants
- 1.6. Antagonistes du calcium
- 1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
- 1.8. Antiarythmiques
- 1.9. Hypotension
- 1.10. Troubles vasculaires artériels
- 1.11. Veinotropes et capillarotropes
- 1.12. Hypolipémiants
- 1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire
- 1.14. Alprostadil
- 1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel
- 1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

1.1. Hypertension

Le traitement médicamenteux de l'hypertension repose principalement sur les médicaments avec un effet favorable prouvé sur le risque cardio-vasculaire:

- diurétiques (*voir 1.4.*)
- β -bloquants (*voir 1.5.*)
- antagonistes du calcium (*voir 1.6.*)
- IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, *voir 1.7.1.*)
- sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, *voir 1.7.2.*)
- associations de ces médicaments (*voir 1.1.4.*).

Ont une place plus limitée:

- les α -bloquants (*voir 1.1.1.*)
- les antihypertenseurs centraux (*voir 1.1.2.*)
- les vasodilatateurs (*voir 1.1.3.*).

Etant donné que les diurétiques, les β -bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans sont utilisés dans plusieurs indications majeures, ils sont discutés dans des chapitres séparés.

Positionnement

- *Voir Folia de mars 2014.*
- Crise hypertensive
 - L'hypertension est rarement une urgence. Egalement en cas de valeurs tensionnelles très élevées, une intervention médicamenteuse immédiate ne s'avère nécessaire qu'en présence d'une atteinte rapidement progressive au niveau cérébral, cardiaque ou rénal. Une diminution trop brutale de la pression artérielle doit être évitée, certainement en cas d'accidents vasculaires cérébraux ou chez les personnes âgées. En cas de crise hypertensive associée à une atteinte organique ou à des symptômes neurologiques, on administre des antihypertenseurs en milieu hospitalier, le plus souvent par voie parentérale. En cas de crise hypertensive sans atteinte organique, un traitement par voie orale est instauré ou majoré; les antihypertenseurs à action rapide peuvent entraîner une baisse de tension brutale et sont à déconseiller. Il n'existe pas de préparation de premier choix validée, et le choix du médicament est déterminé en fonction d'une comorbidité éventuelle.
- Hypertension comme facteur de risque
 - L'hypertension artérielle est un des principaux facteurs de risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires et rénales. La plupart des recommandations définissent l'hypertension comme une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg; les recommandations américaines ACC/AHA, qui suggèrent 130/80 mmHg, sont une exception (*voir Folia de mars 2018*). La prise en

charge de l'hypertension est basée sur le risque cardio-vasculaire global du patient, déterminé selon les critères européens SCORE ou les critères américains de Framingham. Le traitement antihypertenseur doit être associé à des interventions sur les autres facteurs de risque tels que l'hyperlipidémie, le diabète, la surcharge pondérale et le tabagisme. Il faut également tenir compte de l'existence d'atteintes organiques dues à l'hypertension.

- En présence d'une hypertension légère à modérée, au moins 3 mesures indépendantes sont nécessaires avant d'instaurer un traitement médicamenteux. Il est conseillé de confirmer le diagnostic par une auto-mesure à domicile ou en ambulatoire 24 heures sur 24.

- Une hypertension secondaire doit être exclue, surtout chez les sujets jeunes, en cas d'hypertension d'apparition brutale ou de résistance au traitement médicamenteux malgré une bonne observance thérapeutique.

- Lorsque le diagnostic d'hypertension est confirmé, on recommande (comme seule mesure ou souvent en association à un traitement médicamenteux) des adaptations du style de vie qui diminuent la pression artérielle et le risque cardio-vasculaire.

– Traitement médicamenteux

- La décision d'instaurer un traitement médicamenteux dépend de l'importance de l'élévation de la pression artérielle, mais aussi du risque cardio-vasculaire du patient et de la présence d'une atteinte organique (p.ex. hypertrophie ventriculaire gauche, néphropathie avec microalbuminurie). Chez les patients présentant une hypertension artérielle légère avec un faible risque cardio-vasculaire, un traitement médicamenteux est envisagé si la pression artérielle reste supérieure aux valeurs à atteindre (140/90 mmHg) après plusieurs mois d'adaptation du style de vie. Chez les patients avec des valeurs tensionnelles très élevées ($\geq 180/110$ mmHg) ou des valeurs tensionnelles persistantes $\geq 160/100$ mmHg, le traitement médicamenteux doit être instauré d'emblée, en même temps qu'une adaptation du style de vie. Il en va de même pour les valeurs $\geq 140/90$ mmHg en présence de lésions organiques ou d'un risque cardio-vasculaire fortement accru.

- Il a été démontré dans des études randomisées que les diurétiques, les β -bloquants, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans diminuent la morbidité et/ou la mortalité chez les patients hypertendus. Il ressort de méta-analyses que pour une même diminution de la pression artérielle, les antihypertenseurs de ces différentes classes entraînent une réduction comparable de la morbidité et/ou de la mortalité cardio-vasculaire. Selon quelques études, les β -bloquants offraient une moins bonne protection sur certains critères d'évaluation.

- En cas de réponse insuffisante à un traitement antihypertenseur, une association d'antihypertenseurs à faible dose est préférable à des doses maximales d'un seul médicament, vu le risque moindre d'effets indésirables et l'effet additif possible de médicaments dont les mécanismes d'action sont différents. Certaines recommandations conseillent de débiter directement le traitement avec une combinaison, mais ceci n'est pas basé sur des données d'études et présente des avantages et des inconvénients (voir *Folia mars* 2019).

- Certaines caractéristiques du patient peuvent déterminer le choix de l'antihypertenseur.

- Un diurétique thiazidique à faible dose reste le choix correct chez la plupart des patients qui présentent une hypertension non compliquée, vu la longue expérience, la bonne tolérance et le faible coût. Cela vaut entre autres en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés. L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.

- Un β -bloquant est donné aux patients souffrant d'angine de poitrine stable, après un infarctus du myocarde ou (en même temps que d'autres médicaments) en cas d'insuffisance cardiaque.

- Un antagoniste du calcium peut être choisi en présence d'hypertension systolique chez le patient âgé et de l'existence d'une angine de poitrine stable.

- Un IECA peut être choisi en cas de dysfonction ventriculaire gauche, entre autres après un infarctus du myocarde et en cas de micro- ou macroalbuminurie (diabétique et non diabétique).

- Les sartans peuvent être choisis en cas de dysfonction ventriculaire gauche, entre autres après un infarctus du myocarde, et en cas de micro- ou macroalbuminurie (diabétique et non diabétique) et peuvent être utilisés lorsque des patients développent une toux tenace sous IECA.

- Chez bon nombre de patients, il est finalement nécessaire d'associer plusieurs antihypertenseurs pour atteindre l'objectif tensionnel. La plupart des antihypertenseurs peuvent être utilisés en association mais il est déconseillé d'associer un IECA à un sartan.
- Chez les patients de plus de 60 ans, un traitement antihypertenseur est utile, même en cas d'hypertension systolique isolée. Au-delà de 80 ans, les preuves sont moins nombreuses, mais il est généralement conseillé de poursuivre le traitement antihypertenseur lorsque celui-ci est bien toléré. L'instauration d'un traitement se justifie encore aussi en cas d'hypertension chez les personnes de plus de 80 ans qui sont en bonne santé. Il convient toutefois d'être attentif à une diminution trop rapide ou trop prononcée de la pression artérielle, avec hypoperfusion des organes vitaux, p.ex. en cas de sténose carotidienne sévère.
- Chez les patients noirs présentant une hypertension, les antagonistes du calcium et les diurétiques semblent plus efficaces que les β -bloquants, les IECA ou les sartans.
- Comme valeurs cibles générales dans le traitement antihypertenseur < 140 mmHg pour la systolique et < 90 mmHg pour la diastolique sont suggérés, également chez les diabétiques et les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire très élevé, une maladie cardio-vasculaire existante ou un jeune âge, l'objectif est de 130/80 mmHg si toléré. Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, les chiffres tensionnels à atteindre sont de 140 à 150 mmHg pour la systolique et < 90 mmHg pour la diastolique; chez les personnes âgées vulnérables, les chiffres tensionnels à atteindre doivent être déterminés individuellement, en fonction de la tolérance du patient.
- Un traitement antihypertenseur est généralement maintenu indéfiniment.

Grossesse et allaitement

– Voir *Folia* de février 2012.

– L'hypertension pendant la grossesse peut avoir des conséquences graves pour la mère et l'enfant. Les femmes enceintes présentant une hypertension sans atteinte organique ou autre facteur de risque ne doivent pas être traitées systématiquement par des antihypertenseurs, mais un suivi rigoureux s'impose. En présence de facteurs de risque (p.ex. atteinte organique, protéinurie), un traitement médicamenteux doit toutefois être instauré. Il est généralement admis qu'une femme enceinte doit être traitée si sa tension est ≥ 160 mmHg pour la systolique ou ≥ 110 mmHg pour la diastolique (100 mmHg dans certaines recommandations), même en l'absence de facteurs de risque ou d'atteinte organique. Toutefois, en cas de plaintes, de lésions organiques ou de risque élevé, comme une affection rénale existante, le traitement doit être administré à partir de 140/90 mmHg.

– Les études disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur de premier choix. **Les IECA et les sartans sont contre-indiqués.**

– Un β -bloquant (le labétalol étant le mieux documenté) est proposé comme premier choix dans la plupart des sources. Une association possible avec un retard de croissance fœtal a été décrite pour l'aténolol utilisé de façon prolongée par la mère. Pour les autres β -bloquants, cela est moins clair. **L'utilisation d'un β -bloquant peu de temps avant l'accouchement peut entraîner de la bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.**

– Un antagoniste du calcium (la nifédipine à libération prolongée et la nicardipine étant les mieux documentées) est proposé comme alternative (p.ex. lorsqu'un β -bloquant est contre-indiqué).

– La méthylidopa est traditionnellement utilisée dans l'hypertension pendant la grossesse étant donné qu'une tératogénéicité n'a pas été prouvée jusqu'à présent. Il convient néanmoins de tenir compte des effets indésirables rares mais potentiellement graves (voir 1.1.2.).

– Pour les diurétiques thiazidiques, les avis sont divergents. Selon la plupart des sources, leur utilisation est formellement déconseillée pendant la grossesse (en raison de la diminution du volume sanguin circulant), tandis que selon d'autres sources, les diurétiques peuvent être utilisés de manière sûre. Les diurétiques sont certainement à éviter dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. en cas de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin).

– Pour les autres antihypertenseurs, les données concernant l'utilisation pendant la grossesse sont insuffisantes.

– Les nouveaux-nés dont la mère est traitée par des antihypertenseurs doivent être suivis de près, certainement pendant les premiers jours de vie et en période d'allaitement.

– Allaitement

- Sont considérés comme sûrs:
 - les β -bloquants labétalol et métoprolol;
 - les antagonistes du calcium nifédipine et nicardipine;
 - les IECA captopril, énalapril et quinapril;
 - la méthyldopa.
- Les diurétiques peuvent diminuer la lactation.

Interactions

Avec tous les antihypertenseurs:

- Hypotension artérielle exagérée, surtout orthostatique, lors de l'association de plusieurs antihypertenseurs, de l'association à des dérivés nitrés, au lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie.
- Risque accru d'effets indésirables tels que bradycardie, troubles électrolytiques ou dégradation de la fonction rénale en cas d'association de plusieurs antihypertenseurs.
- Diminution de l'effet de la plupart des antihypertenseurs par les AINS.

Précautions particulières

- Le choix d'un antihypertenseur à longue durée d'action permet une seule prise journalière et limite également les conséquences d'un oubli de prise. Lorsque l'antihypertenseur est administré en une seule prise journalière, il convient de s'assurer qu'une diminution suffisante de la pression artérielle sur 24 heures est bien obtenue: à cette fin, on mesure la pression artérielle juste avant la prise suivante du médicament. En cas de doute, une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures peut être utile.
- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), certainement avec les α -bloquants, les IECA, les sartans et les vasodilatateurs. Augmenter la dose progressivement, en particulier chez les personnes âgées.

1.1.1. ALPHA-BLOQUANTS (PRAZOSINE)

La prazosine, un antagoniste du récepteur α_1 , est discutée ici. Les autres α -bloquants sont utilisés surtout ou exclusivement dans l'hypertrophie bénigne de la prostate et sont discutés au point 7.2.1.

Positionnement

- Voir 1.1.
- La place des α -bloquants dans le traitement de l'hypertension est controversée.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension ne répondant pas suffisamment aux autres médicaments.
- Maladie ou syndrome de Raynaud.

Contre-indications

- Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronaïenne, surtout chez les personnes âgées.
- Rétention hydrosodée et œdème, fatigue, vertiges.

Grossesse et allaitement, et précautions particulières

- Voir 1.1.

Interactions

- Voir 1.1.
- Hypotension sévère en cas d'association à un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (voir 7.3.1.).

MINIPRESS (Pfizer) G_1D

prazosine (chlorhydrate) compr. (séc.)			
100 x 1 mg	R/b O		11,93 €
100 x 2 mg	R/b O		16,92 €
100 x 5 mg	R/b O		29,30 €

Posol.

- hypertension: 1,5 mg éventuellement jusqu'à 20 mg p.j. en 3 prises
- phénomène de Raynaud: 1,5 mg éventuellement jusqu'à 6 mg p.j. en 3 prises

1.1.2. ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX**Positionnement**

- Voir 1.1.
- La place des antihypertenseurs centraux dans la prise en charge de l'hypertension artérielle est limitée étant donné le manque de données en ce qui concerne leur influence sur la morbidité et la mortalité.
- La méthyldopa est traditionnellement utilisée en cas d'hypertension artérielle

pendant la grossesse (voir 1.1.), mais il convient de tenir compte de ses effets indésirables potentiellement graves.

- La clonidine est aussi proposée sans beaucoup d'arguments en prévention de la migraine (voir 10.9.2.) et en cas de bouffées de chaleur de la ménopause (à faibles doses; voir *Folia de mars* 2004).

Indications (synthèse du RCP)

– Hypertension ne répondant pas suffisamment à d'autres médicaments.

Contre-indications

- Clonidine: troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie.
- Méthylidopa: dépression; insuffisance hépatique.
- Moxonidine: troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie, insuffisance cardiaque sévère.

Effets indésirables

- Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronaire, surtout chez les personnes âgées.

- Clonidine: sédation, sécheresse buccale, nausées, constipation, vertiges, céphalées, dépression, troubles du sommeil, dysfonction érectile, hypotension orthostatique, hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, augmentation transitoire de la pression artérielle en cas d'injection intraveineuse rapide.

- Méthylidopa: sédation, asthénie, céphalées, dépression, troubles hépatiques, bradycardie, hypotension orthostatique, rétention hydrosodée, œdème, anémie hémolytique avec test de Coombs positif.

- Moxonidine: sédation, asthénie, sécheresse buccale, vertiges, hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, mortalité accrue chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Grossesse et allaitement, et précautions particulières

– Voir 1.1.

Interactions

– Voir 1.1.

- Sédation exagérée en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

- Diminution de l'effet des antihypertenseurs centraux dans la plupart des antidépresseurs tricycliques et apparentés.

- Risque accru d'hypertension de rebond en cas d'association à un β -bloquant.

Clonidine

Posol. per os: 0,15 mg, éventuellement jusqu'à 0,60 mg p.j. en 2 à 3 prises

CATAPRESSAN (Boehringer Ingelheim) \mathcal{G} \mathcal{P}

clonidine, chlorhydrate compr. (séc.)			
100 x 0,15 mg	R/b	\mathcal{O}	13,46 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 0,15 mg/1 ml	R/b	\mathcal{O}	7,23 €

Méthylidopa

Posol. – (médicament à déconseiller)

ALDOMET (Cophana) \mathcal{G} \mathcal{P}

méthylidopa compr. pellic.			
100 x 250 mg	R/		16,97 €

Moxonidine

Posol. 0,2 mg, éventuellement jusqu'à 0,6 mg p.j. en 1 à 2 prises

MOXON (Mylan EPD) \mathcal{G} \mathcal{P}

moxonidine compr. pellic.			
28 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{O}	11,12 €
28 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{O}	14,42 €

MOXONIDINE EG (Eurogenerics) \mathcal{G} \mathcal{P}

moxonidine compr. pellic.			
28 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{E}	8,67 €
56 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{E}	12,76 €
98 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{E}	18,20 €
28 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{E}	11,15 €
56 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{E}	18,22 €
98 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{E}	24,91 €

MOXONIDINE SANDOZ (Sandoz) \mathcal{G} \mathcal{P}

moxonidine compr. pellic.			
30 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{E}	8,80 €
60 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{E}	12,27 €
100 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{E}	17,11 €
30 x 0,3 mg	R/b	\mathcal{E}	11,68 €
30 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{E}	11,35 €
60 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{E}	16,60 €
100 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{E}	24,34 €

MOXONIDINE TEVA (Teva) \mathcal{G} \mathcal{P}

moxonidine compr. pellic.			
56 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{E}	12,23 €
100 x 0,2 mg	R/b	\mathcal{E}	17,02 €
56 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{E}	17,17 €
100 x 0,4 mg	R/b	\mathcal{E}	24,21 €

1.1.3. VASODILATATEURS

Positionnement

– Voir 1.1.

- La place des vasodilatateurs dans le traitement de l'hypertension est limitée.
- L'hydralazine et la dihydralazine ne sont pas disponibles comme spécia-

lités en Belgique, mais elles sont parfois utilisées (préparées en magistrale ou importées de l'étranger) dans le traitement des crises hypertensives et en cas d'hypertension ne répondant pas suffisamment aux autres antihypertenseurs.

– L'urapidil est parfois utilisé dans les crises hypertensives et en cas d'hypertension périopératoire.

Effets indésirables

– Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronaïenne, surtout chez les personnes âgées.

– Rétention hydrosodée et œdème.

Grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 1.1.

EBRANTIL (Takeda) 

urapidil (chlorhydrate)
sol. inj./perf. i.v. [amp.]
5 x 50 mg/10 ml U.H. [20 €]

1.1.4. ASSOCIATIONS

Positionnement

– De telles associations fixes ne permettent pas d'adapter individuellement la dose des différents principes actifs, mais elles facilitent probablement l'observance thérapeutique. Dans le cas de l'intolérance, il est souvent difficile de savoir quel composant en est la cause. Elles sont souvent plus coûteuses que les deux ou trois composants pris séparément. Certaines recommandations conseillent d'utiliser des associations comme traitement de départ (voir *Folia mars 2019*).

Indications (synthèse du RCP)

– Hypertension, lorsque l'utilisation concomitante de deux antihypertenseurs ou plus s'avère nécessaire (voir 1.1.).

– Bêta-bloquant + IECA: surtout maladie coronarienne stable et insuffisance cardiaque chronique (voir 1.5. et 1.7.1.).

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, avec risque de tachycardie réflexe et d'hypoperfusion cérébrale, rénale et coronaïenne, surtout chez les personnes âgées.

– Ceux de chaque substance (voir 1.4., 1.5., 1.6. et 1.7.).

– Les IECA et les sartans sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (voir *Folia de février 2012*, 1.7.1. et 1.7.2.).

– Pour pratiquement toutes ces associations, l'insuffisance rénale grave est mentionnée comme contre-indication dans les RCP.

Posologie

– Certaines associations contiennent des doses de principes actifs plus faibles par rapport aux doses utilisées en monothérapie, et ce dans le but de diminuer le risque d'effets indésirables; d'autres associations contiennent les doses habituelles et sont utilisées pour le traitement de l'hypertension sévère. La posologie n'est pas mentionnée ci-dessous; pour tous ces produits, la dose journalière est administrée en une seule prise.

Bêta-bloquant + diurétique

ATENOLOL / CHLORTALIDONE EG
(Eurogenerics)  

aténolol 50 mg chlortalidone 12,5 mg compr. (séc.)			
56	R/b ⊖		10,32 €
98	R/b ⊖		14,67 €
aténolol 100 mg chlortalidone 25 mg compr. (séc.)			
28	R/b ⊖		9,69 €
56	R/b ⊖		14,88 €
98	R/b ⊖		19,64 €

CO-BISOPROLOL EG (Eurogenerics)  

bisoprolol, fumarate 2,5 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg compr. pellic.			
28	R/b ⊖		7,69 €
56	R/b ⊖		10,05 €
98	R/b ⊖		13,31 €
bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b ⊖		7,65 €
56	R/b ⊖		8,16 €
98	R/b ⊖		12,11 €
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b ⊖		9,42 €
56	R/b ⊖		11,11 €
98	R/b ⊖		18,19 €

CO-BISOPROLOL MYLAN (Mylan)  

bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
56	R/b ⊖		9,19 €
84	R/b ⊖		10,20 €
100	R/b ⊖		12,38 €
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
56	R/b ⊖		12,79 €
84	R/b ⊖		15,19 €
100	R/b ⊖		20,60 €

CO-BISOPROLOL SANDOZ (Sandoz)  

bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	7,88 €
30	R/b 	10,78 €
100		
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	11,55 €
60	R/b 	17,36 €
100		

CO-BISOPROLOL TEVA (Teva)  

bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	12,34 €
100		
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	20,60 €
100		

EMCORETIC (Merck)  

bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.) Mitis	R/b 	9,19 €
56		
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	10,89 €
28	R/b 	12,79 €
56		

HYPORETIC (Menarini)  

néбивол (chlorhydrate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)	R/	21,84 €
28		

LODOZ (Merck)  

bisoprolol, fumarate 2,5 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg compr. pellic.	R/b 	13,20 €
84		
bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg compr. pellic.	R/b 	13,20 €
84		
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg compr. pellic.	R/b 	13,20 €
84		

MAXSOTEN (Meda Pharma)  

bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	16,00 €
56		

NOBIRETIC (Menarini)  

néбивол (chlorhydrate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	13,60 €
28	R/b 	19,55 €
56	R/b 	21,61 €
90		
néбивол (chlorhydrate) 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.	R/b 	13,60 €
28	R/b 	19,55 €
56	R/b 	21,61 €
90		

SECTRAZIDE (Sanofi Belgium)  

acébutolol (chlorhydrate) 400 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	19,48 €
70		

TENORETIC (AstraZeneca)  

aténolol 50 mg chlortalidone 12,5 mg compr. pellic. Mitis	R/b 	12,88 €
56		
aténolol 100 mg chlortalidone 25 mg compr. pellic.	R/b 	19,14 €
56		

Bêta-bloquant + antagoniste du calcium

LOGIMAT (AstraZeneca) 

métoprolol, succinate 47,5 mg (éq. tartrate 50 mg) félodipine 5 mg compr. lib. prol.	R/b 	7,98 €
28		
métoprolol, succinate 95 mg (éq. tartrate 100 mg) félodipine 10 mg compr. lib. prol.	R/b 	10,07 €
28		

TENIF (AstraZeneca)  

aténolol 50 mg nifédipine 20 mg gél.	R/b 	11,33 €
28		

Bêta-bloquant + IECA

BIPRESSIL (Servier)  

bisoprolol, fumarate 5 mg périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) compr. pellic. (séc.)	R/b 	15,12 €
30	R/b 	28,12 €
90		
bisoprolol, fumarate 5 mg périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) compr. pellic. (séc.)	R/b 	22,81 €
30	R/b 	44,74 €
90		
bisoprolol, fumarate 10 mg périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) compr. pellic.	R/b 	17,08 €
30	R/b 	33,15 €
90		
bisoprolol, fumarate 10 mg périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) compr. pellic.	R/b 	24,54 €
30	R/b 	49,77 €
90		

IECA + diurétique

ACCURETIC (Pfizer)  

quinapril (chlorhydrate) 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	9,86 €
28		
quinapril (chlorhydrate) 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)	R/b 	10,10 €
28		

CO-ENALAPRIL EG (Eurogenerics)  

énalapril, maléate 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
56	R/b 	9,56 €
98	R/b 	13,44 €

CO-ENALAPRIL SANDOZ (Sandoz)  

énalapril, maléate 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
98	R/b 	14,39 €

CO-INHIBACE (Roche)   

cilazapril 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.		
28	R/b 	20,15 €

CO-LISINOPRIL EG (Eurogenerics)  

lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
28	R/b 	11,59 €
56	R/b 	14,48 €
98	R/b 	24,97 €

CO-LISINOPRIL MYLAN (Mylan)  

lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.		
100	R/b 	25,33 €

CO-LISINOPRIL SANDOZ (Sandoz)  

lisinopril 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
30	R/b 	8,36 €
lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
30	R/b 	11,89 €
56	R/b 	14,45 €
98	R/b 	23,18 €

CO-LISINOPRIL TEVA (Teva)  

lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
100	R/b 	23,89 €

COPERINDO (Teva)  

périndopril, tosilate 2,5 mg (éq. tert-butylamine 2 mg) indapamide 0,625 mg compr. pellic. (séc.)		
30	R/b 	13,53 €
90	R/b 	25,62 €
périndopril, tosilate 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg compr. pellic. (séc.)		
30	R/b 	14,42 €
90	R/b 	27,50 €
périndopril, tosilate 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg compr. pellic.		
30	R/b 	19,65 €
60	R/b 	27,93 €
90	R/b 	38,63 €

CO-RAMIPRIL SANDOZ (Sandoz)  

ramipril 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. (séc.)		
50	R/b 	15,77 €
100	R/b 	26,74 €

CO-RENITEC (MSD)  

énalapril, maléate 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
98	R/b 	17,97 €

COVERSYL PLUS (Eutherapie)  

périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg compr. pellic.		
30	R/b 	15,52 €
90	R/b 	29,83 €
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg compr. pellic.		
60	R/b 	29,80 €
90	R/b 	38,63 €

PERINDOPRIL / INDAPAMIDE SANDOZ
(Sandoz)  

périndopril, tert-butylamine 2 mg indapamide 0,625 mg compr. (séc.)		
30	R/b 	12,78 €
90	R/b 	25,63 €
périndopril, tert-butylamine 4 mg indapamide 1,25 mg compr.		
90	R/b 	28,17 €

PRETERAX (Servier)  

périndopril, arginine 2,5 mg (éq. tert-butylamine 2 mg) indapamide 0,625 mg compr. pellic.		
30	R/b 	14,53 €
90	R/b 	27,75 €
périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg compr. pellic.		
30	R/b 	15,52 €
90	R/b 	29,83 €

CO-LISINOPRIL TEVA (Teva)  

lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
100	R/b 	23,89 €

RAMIPRIL / HCTZ KRKA (KRKA)  

ramipril 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. (séc.)		
28	R/b 	12,54 €
98	R/b 	26,34 €

TRITAZIDE (Sanofi Belgium)  

ramipril 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. (séc.)		
28	R/b 	12,54 €
56	R/b 	17,34 €

ZESTORETIC (AstraZeneca)  

lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)		
28	R/b 	12,76 €
56	R/b 	19,37 €

ZOPRANOL PLUS (Menarini)  

zofénopril, calcium 30 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)		
28	R/	25,42 €

IECA + antagoniste du calcium

CORAMLO (Apotex) 

ramipril 5 mg amlodipine (bésilate) 5 mg gél.			
28	R/b \ominus	17,68 €	
98	R/b \ominus	30,76 €	
ramipril 5 mg amlodipine (bésilate) 10 mg gél.			
28	R/b \ominus	17,43 €	
98	R/b \ominus	41,67 €	
ramipril 10 mg amlodipine (bésilate) 5 mg gél.			
28	R/b \ominus	23,40 €	
98	R/b \ominus	46,42 €	
ramipril 10 mg amlodipine (bésilate) 10 mg gél.			
28	R/b \ominus	23,19 €	
98	R/b \ominus	57,32 €	

COVERAM (Servier) 

périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
30	R/b \ominus	18,75 €	
90	R/b \ominus	29,88 €	
périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
30	R/b \ominus	18,19 €	
90	R/b \ominus	42,29 €	
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
60	R/b \ominus	36,59 €	
90	R/b \ominus	46,51 €	
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
60	R/b \ominus	41,21 €	
90	R/b \ominus	58,91 €	

COVERAM (Impexco) 

périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
30	R/b \ominus	18,75 €	
90	R/b \ominus	29,88 €	
périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
30	R/b \ominus	18,19 €	
90	R/b \ominus	42,29 €	
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
60	R/b \ominus	36,59 €	
90	R/b \ominus	46,51 €	
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
60	R/b \ominus	41,21 €	
90	R/b \ominus	58,91 €	

(importation parallèle)

COVERAM (PI-Pharma) 

périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
30	R/b \ominus	18,75 €	
90	R/b \ominus	29,88 €	
périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
30	R/b \ominus	18,19 €	
90	R/b \ominus	42,29 €	
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
90	R/b \ominus	46,51 €	
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
90	R/b \ominus	58,91 €	

(importation parallèle)

ENALAPRIL / LERCANIDIPINE KRKA (KRKA) 

énalapril, maléate 10 mg lercanidipine, chlorhydrate 10 mg compr. pellic.			
28	R/b \ominus	8,52 €	
56	R/b \ominus	11,29 €	
98	R/b \ominus	13,48 €	
énalapril, maléate 20 mg lercanidipine, chlorhydrate 10 mg compr. pellic.			
28	R/b \ominus	9,71 €	
56	R/b \ominus	12,78 €	
98	R/b \ominus	15,85 €	

PERAMTEVA (Teva) 

périndopril, tosilate 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
30	R/b \ominus	16,30 €	
120	R/b \ominus	37,78 €	
périndopril, tosilate 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
120	R/b \ominus	51,36 €	
périndopril, tosilate 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
30	R/b \ominus	19,59 €	
120	R/b \ominus	59,93 €	
périndopril, tosilate 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
30	R/b \ominus	21,10 €	
120	R/b \ominus	73,52 €	

PERINDOPRIL / AMLODIPINE KRKA (KRKA) 

périndopril, tert-butylamine 4 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
30	R/b 	18,75 €	
90	R/b 	29,88 €	

périndopril, tert-butylamine 4 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. (séc.)			
90	R/b 	42,29 €	

périndopril, tert-butylamine 8 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
60	R/b 	36,59 €	
90	R/b 	46,51 €	

périndopril, tert-butylamine 8 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. (séc.)			
90	R/b 	58,91 €	

TAZKO (Sanofi Belgium) 

félodipine 5 mg ramipril 5 mg compr. lib. prol.			
28	R/b 	19,13 €	
98	R/b 	39,22 €	

TAZKO (Impexco) 

félodipine 5 mg ramipril 5 mg compr. lib. prol. (importation parallèle)			
98	R/b 	39,22 €	

ZANICOMBO (Zambon) 

énalapril, maléate 10 mg lercanidipine, chlorhydrate 10 mg compr. pellic.			
28	R/b 	16,56 €	
56	R/b 	24,18 €	
98	R/b 	28,87 €	

énalapril, maléate 20 mg lercanidipine, chlorhydrate 10 mg compr. pellic.			
28	R/b 	17,71 €	
56	R/b 	25,14 €	
98	R/b 	33,46 €	

énalapril, maléate 20 mg lercanidipine, chlorhydrate 20 mg compr. pellic.			
98	R/b 	36,89 €	

Sartan + diurétique**ATACAND PLUS (AstraZeneca) **

candésartan, ciléxétile 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
28	R/b 	17,34 €	
98	R/b 	28,89 €	

BELSAR PLUS (Menarini) 

olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	17,42 €	
98	R/b 	34,86 €	

olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b 	17,42 €	
98	R/b 	34,86 €	

olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	20,17 €	
98	R/b 	40,33 €	

olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b 	20,17 €	
98	R/b 	40,33 €	

CANDESARTAN / HCTZ KRKA (KRKA) 

candésartan, ciléxétile 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
28	R/b 	13,90 €	
98	R/b 	21,24 €	

CANDESARTAN PLUS HCT EG**(Eurogenerics) **

candésartan, ciléxétile 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
28	R/b 	13,90 €	
98	R/b 	23,87 €	

CO-APROVEL (Sanofi Belgium) 

irbésartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	13,90 €	

irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	13,90 €	
98	R/b 	32,36 €	

irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b 	13,90 €	
98	R/b 	30,60 €	

CO-BESPRES (Teva) 

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	26,93 €	

valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	24,99 €	

valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b 	24,99 €	

CO-CANDESARTAN MYLAN (Mylan) 

candésartan, ciléxétile 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
98	R/b 	23,15 €	

CO-CANDESARTAN SANDOZ (Sandoz)  

candésartan, cilexétil 8 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
28	R/b 	13,90 €	
98	R/b 	32,36 €	
candésartan, cilexétil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
28	R/b 	13,90 €	
56	R/b 	21,24 €	
98	R/b 	23,87 €	
candésartan, cilexétil 32 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
28	R/b 	13,90 €	
98	R/b 	32,36 €	

CO-CANDESARTAN TEVA (Teva)  

candésartan, cilexétil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
98	R/b 	23,87 €	

CO-DIOVANE (Novartis Pharma)  

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
56	R/b 	17,77 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	27,13 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b 	27,13 €	

CO-DIOVANE (PI-Pharma)  

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
56	R/b 	17,77 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	27,09 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (importation parallèle)			
98	R/b 	27,09 €	

CO-LOSARTAN APOTEX (Apotex)  

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	24,74 €	
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b 	24,74 €	

CO-LOSARTAN SANDOZ (Sandoz)  

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	13,11 €	
56	R/b 	18,52 €	
98	R/b 	24,14 €	
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b 	24,14 €	

CO-LOSARTAN TEVA (Teva)  

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
98	R/b 	24,07 €	
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b 	24,07 €	

CO-OLMESARTAN SANDOZ (Sandoz)  

olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	32,36 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	32,36 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b 	32,36 €	

CO-VALSARTAN EG (Eurogenerics)  

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	26,12 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b 	24,92 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b 	24,92 €	

CO-VALSARTAN MYLAN (Mylan)  

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	12,15 €	
98	R/b 	27,38 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	13,90 €	
98	R/b 	26,82 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b 	13,72 €	
98	R/b 	26,82 €	

CO-VALSARTAN SANDOZ (Sandoz)  

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
56	R/b 	17,74 €	
98	R/b 	23,90 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b 	13,90 €	
56	R/b 	21,24 €	
98	R/b 	27,09 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b 	13,90 €	
56	R/b 	21,24 €	
98	R/b 	27,09 €	

COZAAR PLUS (MSD)  

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b 	27,17 €
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. Forte 98	R/b 	27,17 €

IRBESARTAN / HCT EG (Eurogenerics)  

irbésartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,50 €
98	R/b 	32,36 €
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,50 €
98	R/b 	24,55 €
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,50 €
98	R/b 	24,55 €

IRBESARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ (Sandoz)  

irbésartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	32,32 €
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
56	R/b 	21,24 €
98	R/b 	24,54 €
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	24,54 €

IRBESARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA (Teva)  

irbésartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	32,36 €
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	25,60 €
irbésartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	25,60 €

KINZALKOMB (Bayer)  

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. 98	R/b 	37,38 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. 98	R/b 	37,38 €

LOORTAN PLUS (MSD)  

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b 	27,17 €
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b 	30,28 €
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. Forte 98	R/b 	27,17 €

LOSARTAN PLUS EG (Eurogenerics)  

losartan, potassium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,13 €
56	R/b 	19,43 €
98	R/b 	22,87 €
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b 	25,62 €
losartan, potassium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.) Forte 98	R/b 	22,87 €

MICARDIS PLUS (Boehringer Ingelheim)  

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. 28	R/b 	17,34 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. 28	R/b 	17,34 €
98	R/b 	32,36 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. 28	R/b 	17,34 €
98	R/b 	32,36 €

MICARDIS PLUS (Pi-Pharma)  

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. 98	R/b 	32,36 €
(distribution parallèle)		

OLMESARTAN / HCTZ KRKA (KRKA)  

olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	32,36 €
olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	32,36 €
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	32,36 €
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.) 28	R/b 	13,90 €
98	R/b 	32,36 €

OLMESARTAN PLUS HCT EG

(Eurogenerics) Ⓣ ⓈⓂ

olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	
olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	

OLMETEC PLUS (Daiichi Sankyo) Ⓣ ⓈⓂ

olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b ○	17,42 €	
98	R/b ○	34,86 €	
olmésartan, médoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b ○	17,42 €	
98	R/b ○	34,86 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b ○	20,17 €	
98	R/b ○	40,33 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
28	R/b ○	20,17 €	
98	R/b ○	40,33 €	

TELMISARTAN / HCTZ TEVA (Teva) Ⓣ ⓈⓂ

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. (séc.)			
98	R/b ⊖	31,59 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. (séc.)			
98	R/b ⊖	31,59 €	

TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE

SANDOZ (Sandoz) Ⓣ ⓈⓂ

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. enr.			
28	R/b ⊖	13,89 €	
98	R/b ⊖	32,35 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. enr.			
98	R/b ○	32,35 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. enr.			
98	R/b ○	32,35 €	

TELMISARTAN PLUS HCT EG

(Eurogenerics) Ⓣ ⓈⓂ

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
98	R/b ⊖	32,35 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr.			
98	R/b ⊖	26,08 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr.			
98	R/b ⊖	26,08 €	
TEVETEN PLUS (Mylan EPD) Ⓣ ⓈⓂ			
éprosartan (mésilate) 600 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b ○	53,52 €	

VALSARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA

(KRKA) Ⓣ ⓈⓂ

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
28	R/b ⊖	10,88 €	
98	R/b ⊖	23,90 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic.			
98	R/b ⊖	25,96 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic.			
98	R/b ⊖	25,96 €	

Sartan + antagoniste du calcium

EXFORGE (Novartis Pharma) ⓈⓂ

amlodipine (bésilate) 5 mg valsartan 80 mg compr. pellic.			
98	R/b ○	70,82 €	
amlodipine (bésilate) 5 mg valsartan 160 mg compr. pellic.			
98	R/b ○	94,16 €	
amlodipine (bésilate) 10 mg valsartan 160 mg compr. pellic.			
98	R/b ○	103,16 €	

FORZATEN (Menarini) ⓈⓂ

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
28	R/b ○	24,53 €	
98	R/b ○	44,52 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
28	R/b ○	24,53 €	
98	R/b ○	44,52 €	
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic.			
28	R/b ○	24,23 €	
98	R/b ○	58,05 €	

OLMESARTAN / AMLODIPINE EG*(Eurogenerics)* 

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	20,72 €
100	R/b	⊖	40,18 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	20,72 €
100	R/b	⊖	40,18 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	20,46 €
100	R/b	⊖	53,98 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE KRKA (KRKA) 

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	19,63 €
98	R/b	⊖	39,51 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊖	19,63 €
98	R/b	⊖	39,51 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	19,39 €
98	R/b	⊖	53,02 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE TEVA (Teva) 

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	19,63 €
98	R/b	⊖	39,51 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	19,63 €
98	R/b	⊖	39,51 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic. (séc.)			
28	R/b	⊖	19,39 €
98	R/b	⊖	53,02 €

SEVIKAR (Daiichi Sankyo) 

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊚	24,53 €
98	R/b	⊚	44,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊚	24,53 €
98	R/b	⊚	44,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic.			
28	R/b	⊚	24,23 €
98	R/b	⊚	58,05 €

TWYNSTA (Boehringer Ingelheim) 

telmisartan 80 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr.			
28	R/b	⊖	27,06 €
98	R/b	⊖	55,22 €
telmisartan 80 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr.			
98	R/b	⊖	75,28 €

**IECA + antagoniste du calcium +
diurétique****TRIPLIXAM (Servier)** 

périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	20,04 €
90	R/b	⊖	32,67 €
périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	19,49 €
90	R/b	⊖	45,08 €
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	29,70 €
90	R/b	⊖	52,05 €
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	29,21 €
90	R/b	⊖	64,46 €

TRIPLIXAM (Impexco) 

périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	20,04 €
90	R/b	⊖	32,67 €
périndopril, arginine 5 mg (éq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic.			
90	R/b	⊖	45,08 €
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg amlodipine (bésilate) 5 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	29,70 €
90	R/b	⊖	52,05 €
périndopril, arginine 10 mg (éq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg amlodipine (bésilate) 10 mg compr. pellic.			
30	R/b	⊖	29,21 €
90	R/b	⊖	64,46 €
(importation parallèle)			

Sartan + antagoniste du calcium + diurétique

EXFORGE HCT (Novartis Pharma) Ⓣ Ⓢ

amlodipine (bésilate) 5 mg valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b	○	94,16 €
amlodipine (bésilate) 5 mg valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 98	R/b	○	94,16 €
amlodipine (bésilate) 10 mg valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 98	R/b	○	103,16 €
amlodipine (bésilate) 10 mg valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 98	R/b	○	103,16 €
amlodipine (bésilate) 10 mg valsartan 320 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 98	R/b	○	105,57 €

FORZATEN / HCT (Menarini) Ⓣ Ⓢ

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,53 €
98	R/b	○	44,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,53 €
98	R/b	○	44,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,53 €
98	R/b	○	44,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,23 €
98	R/b	○	58,05 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,23 €
98	R/b	○	58,05 €

SEVIKAR / HCT (Daiichi Sankyo) Ⓣ Ⓢ

olmésartan, médoxomil 20 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,53 €
98	R/b	○	44,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,53 €
98	R/b	○	44,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,53 €
98	R/b	○	44,52 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,23 €
98	R/b	○	58,05 €
olmésartan, médoxomil 40 mg amlodipine (bésilate) 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg compr. pellic. 28	R/b	○	24,23 €
98	R/b	○	58,05 €

1.2. Angine de poitrine

Le traitement médicamenteux de l'angine de poitrine repose principalement sur les médicaments qui diminuent aussi la morbidité ou la mortalité cardiaque:

- β -bloquants (voir 1.5.)
- antagonistes du calcium (voir 1.6.).

Ont une place plus limitée:

- les dérivés nitrés (en cas de crise aiguë et à titre préventif avant un effort ou un stress: par voie sublinguale; en chronique: par voie orale ou transdermique)
- la molsidomine
- l'ivabradine.

Etant donné que les β -bloquants et les antagonistes du calcium sont utilisés dans plusieurs indications majeures, ils sont discutés dans des chapitres séparés.

Positionnement

– Angor instable

- L'angor instable est une urgence qui nécessite une hospitalisation. Il est nécessaire d'administrer immédiatement des médicaments anti-ischémiques, des antiagrégants et des anticoagulants. Le traitement antiagrégant doit consister en une forme rapidement soluble d'acide acétylsalicylique (160 à 300 mg, voir 2.1.1.1.), à laquelle est ajouté du clopidogrel (voir 2.1.1.2.), du prasugrel (voir 2.1.1.2.) ou du ticagrélor (voir 2.1.1.4.) dès que possible à l'hôpital. La place des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (voir 2.1.1.5.) comme antiagrégants plus puissants est très limitée. Comme anticoagulants, on utilise les héparines (voir 2.1.2.2.1.), le fondaparinux (voir 2.1.2.2.3.) et la bivalirudine (voir 2.1.2.2.2.). Le traitement anti-ischémique consiste en nitrates i.v. (voir 1.2.1.) et β -bloquants (voir 1.5.) sous surveillance.

– Crise aiguë d'angine de poitrine ou prévention d'une crise avant un effort ou un stress

- Le traitement consiste d'abord en l'administration sublinguale d'un dérivé nitré (voir 1.2.1.1.).

– Traitement d'entretien de l'angor stable

- Les β -bloquants (voir 1.5.) et les antagonistes du calcium (voir 1.6.) sont les plus étudiés; les dérivés nitrés, la molsidomine et l'ivabradine sont aussi utilisés.
- Les antiangoreux n'influencent pas nécessairement le pronostic (morbidité, mortalité) des affections coronariennes stables. Pour les β -bloquants et les antagonistes du calcium, il existe toutefois des preuves d'un effet favorable sur la morbidité et la mortalité. Ce n'est pas le cas pour les dérivés nitrés, la molsidomine et l'ivabradine.

– La molsidomine est très peu étudiée; elle a probablement les mêmes propriétés que les dérivés nitrés.

– L'ivabradine exerce un effet bradycardisant en agissant directement sur le nœud sinusal, et n'a donc un effet que chez les patients en rythme sinusal. Ce n'est pas un médicament de premier choix dans le traitement d'entretien de l'angine de poitrine: des données récentes ne montrent pas d'effet sur la morbidité et la mortalité à long terme.

– Dans l'ischémie myocardique silencieuse, on utilise des β -bloquants ou des antagonistes du calcium.

– Chez tous les patients angoreux et certainement après un infarctus du myocarde ou tout autre syndrome coronarien aigu, l'administration d'acide acétylsalicylique (voir 2.1.1.1.) et d'une statine (voir 1.12.1.) sera également amorcée (sauf contre-indications). Chez de tels patients qui sont déjà traités par un antiagrégant, un β -bloquant et/ou un hypolipidémiant, un léger effet cardioprotecteur additionnel peut être obtenu avec certains IECA.

– Une approche interventionnelle (stent, pontage aorto-coronaire) induit chez les patients souffrant d'angine stable, un contrôle symptomatique légèrement meilleur mais il n'existe pas de preuve d'une meilleure survie des patients.

1.2.1. DÉRIVÉS NITRÉS

Les dérivés nitrés entraînent une dilatation veineuse avec pour conséquence une diminution de la précharge ; ils exercent aussi un effet vasodilatateur direct au niveau des artéριοles et des artères coronaires.

Positionnement

- Voir 1.2.
- *Sublinguale.* La nitroglycérine et le dinitrate d'isosorbide peuvent être donnés par voie sublinguale au moment d'une crise d'angine de poitrine ou avant un effort susceptible de déclencher une crise, ainsi que dans l'œdème aigu du poumon. Il faut expliquer clairement au patient qu'un contact étroit du médicament avec les muqueuses buccales est nécessaire.
- *Orale.* Le dinitrate d'isosorbide est administré par voie orale de manière chronique en prévention d'une crise aiguë d'angine de poitrine.
- *Transdermique.* En prévention des crises d'angine de poitrine, la nitroglycérine peut aussi être administrée au moyen d'un système transdermique à libération contrôlée. La quantité à appliquer doit être déterminée individuellement, et le système transdermique doit être retiré pendant quelques heures par jour.
- *Perfusion intraveineuse.* Administrés en perfusion intraveineuse, les dérivés nitrés peuvent entraîner une amélioration hémodynamique en cas d'insuffisance cardiaque grave; ils ont aussi une place limitée dans l'angor instable, et dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Indications (synthèse du RCP)

- Angine de poitrine.
- Insuffisance cardiaque gauche (entre autres œdème aigu du poumon).
- Infarctus aigu du myocarde (uniquement dans le RCP de la forme intraveineuse).

Contre-indications

- Hypotension et choc.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (p.ex. le sildénafil) ou du riociguat.

Effets indésirables

- Céphalées (surtout au début du traitement), hypotension (surtout orthostatique et en cas d'hypovolémie).
- Systèmes transdermiques: aussi irritation cutanée.

Interactions

– Hypotension en cas d'association à des médicaments antihypertenseurs ou à l'alcool; hypotension sévère en cas d'association à un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (voir 7.3.1.) ou au riociguat (voir 1.13.).

Précautions particulières

- Avec des doses élevées et lors des premières administrations, il faut recommander au patient de prendre les dérivés nitrés à usage sublingual en position assise ou couchée étant donné le risque d'hypotension, de tachycardie réflexe et de syncope.
- En cas d'effet insuffisant des dérivés nitrés administrés par voie sublinguale, le patient doit demander un avis médical urgent.
- Lors de l'usage chronique des dérivés nitrés, leur efficacité peut diminuer, surtout en cas de concentrations plasmatiques élevées ininterrompues, comme c'est le cas lors de l'usage de préparations transdermiques. Des périodes intermittentes sans dérivés nitrés sont dès lors généralement introduites, p.ex. en ne donnant pas de dose le soir ou en retirant le système transdermique pendant plusieurs heures par jour. Cette précaution est également importante en cas d'usage intraveineux.
- Les systèmes transdermiques à base de nitroglycérine ne peuvent pas être découpés, à moins que cela ne soit explicitement mentionné dans le RCP.
- La plupart des systèmes transdermiques doivent être retirés en cas de défibrillation, cardioversion électrique, diathermie ou IRM [voir Folia de juin 2009]. Pour des raisons de sécurité, il est préférable de consulter le RCP.

1.2.1.1. Voie sublinguale et/ou orale

Dinitrate d'isosorbide

Posol.
 - *sublinguale:* 2,5 à 5 mg
 - *per os:* plusieurs fois p.j. 5 à 10 mg ou plus

CEDOCARD (Takeda)

isosorbide, dinitrate			
compr. (séc.)			
100 x 20 mg	R/b	○	10,27 €
100 x 40 mg	R/b	○	13,73 €
compr. or./subling. (séc.)			
60 x 5 mg	R/b	○	6,63 €
180 x 5 mg	R/b	○	9,23 €

Nitroglycérine

<i>Posol. sublinguale:</i> 0,4 à 0,8 mg

NITROLINGUAL (Tramedico)

nitroglycérine sol. spray subling. 250 dos. 0,4 mg/1 dos. (R/b) O	9,91 €
---	--------

1.2.1.2. Voie transdermique**Nitroglycérine**

<i>Posol. un à plusieurs dispositifs transdermiques 1 x p.j. à appliquer pendant 12 à 16 heures (maximum 20 mg par 24 heures)</i>

MINITRAN (Meda Pharma)

nitroglycérine dispositif transderm. 30 x 5 mg/24 h (18 mg/6,7 cm ²)	17,23 €
R/b O	
30 x 10 mg/24 h (36 mg/13,3 cm ²)	23,84 €
R/b O	
30 x 15 mg/24 h (54 mg/20 cm ²)	31,96 €
R/b O	

NITRODERM (Novartis Pharma)

nitroglycérine dispositif transderm. TTS 30 x 5 mg/24 h (25 mg/10 cm ²)	15,26 €
R/b O	
30 x 10 mg/24 h (50 mg/20 cm ²)	16,22 €
R/b O	
30 x 15 mg/24 h (75 mg/30 cm ²)	17,49 €
R/b O	

(contient: aluminium)

TRINIPATCH (Mylan EPD)

nitroglycérine dispositif transderm. 30 x 5 mg/24 h (22,4 mg/7 cm ²)	18,78 €
R/b O	
30 x 10 mg/24 h (44,8 mg/14 cm ²)	25,91 €
R/b O	
30 x 15 mg/24 h (67,2 mg/21 cm ²)	34,45 €
R/b O	

1.2.1.3. Voie intraveineuse**Dinitrate d'isosorbide****CEDOCARD (Takeda)**

isosorbide, dinitrate sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 10 x 10 mg/10 ml	U.H.	[13 €]
--	------	--------

1.2.2. MOLSIDOMINE**Positionnement**

– Voir 1.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Angine de poitrine, traitement chronique (voie orale).
– Insuffisance cardiaque gauche, p.ex. dans l'infarctus aigu du myocarde (en perfusion intraveineuse).

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

– Ceux des dérivés nitrés (voir 1.2.1.): l'apparition d'une tolérance ne peut être exclue.

CORUNO (Therabel)

molsidomine compr. lib. prol. 28 x 16 mg	R/b! O	28,46 €
42 x 16 mg	R/b! O	36,15 €

Posol. 16 mg p.j. en 1 prise**CORVATON (Therabel)**

molsidomine compr. (séc.) 50 x 2 mg	R/b! O	11,30 €
100 x 2 mg	R/b! O	17,28 €
sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 1 x 20 mg/10 ml	U.H.	[5 €]

Posol. per os: 6 à 12 mg p.j. en 3 prises**1.2.3. IVABRADINE****Positionnement**– Voir *Folia de janvier 2015*.

– Pour l'usage dans l'angine de poitrine, voir 1.2.; pour l'usage dans l'insuffisance cardiaque, voir 1.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Angine de poitrine: traitement d'entretien en cas d'intolérance ou de contre-indication aux β -bloquants, ou en association aux β -bloquants en cas d'efficacité insuffisante de ceux-ci, et ce chez les patients en rythme sinusal \geq 70 battements/min.

– Insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA de II à IV) avec dysfonction systolique, en association au traitement standard ou en cas de contre-indication des β -bloquants, et ce chez des patients avec un rythme sinusal \geq 75 battements/minute.

Contre-indications

– Fréquence cardiaque < 70 battements/min.

– Maladie du nœud sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré, dépendance au stimulateur cardiaque.

– Phase aiguë de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral; angor instable.

– Insuffisance cardiaque instable ou aiguë, choc cardiogénique.

– Hypotension sévère (<90/50 mmHg).

– Insuffisance hépatique grave.

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

– Utilisation simultanée du diltiazem ou du vérapamil.

Effets indésirables

- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire.
- Phosphènes (flash lumineux), vue trouble.

Grossesse et allaitement

- L'ivabradine est déconseillée pendant la grossesse; chez l'animal, un effet tératogène a été constaté.

Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à des médicaments allongeant l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*), dû à l'effet bradycardisant de l'ivabradine.
- Risque de bradycardie sévère en cas d'association avec des β -bloquants, le vérapamil ou le diltiazem.

– L'ivabradine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Posol. angor et insuffisance cardiaque: 10 à 15 mg p.j. en 2 prises

IVABRADINE KRKA (KRKA)

ivabradine (chlorhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
56 x 5 mg	R/b! ⊖	28,33 €
compr. pellic.		
56 x 7,5 mg	R/b! ⊖	28,33 €

PROCORALAN (Servier)

ivabradine (chlorhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
56 x 5 mg	R/b! ⊖	28,33 €
compr. pellic.		
56 x 7,5 mg	R/b! ⊖	28,33 €

1.3. Insuffisance cardiaque

Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque repose surtout sur:

- les diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse et antagonistes de l'aldostérone, voir 1.4.)
- les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, voir 1.7.1.)
- les sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, voir 1.7.2.)
- les β -bloquants (documenté avec le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol, voir 1.5.).

Ont une place plus limitée:

- les dérivés nitrés (voir 1.2.1.)
- la dobutamine (voir 1.9.)
- les glycosides digitaliques
- l'ivabradine (voir 1.2.3.)
- le lévosimendan
- la milrinone
- le complexe sacubitril/valsartan.

Etant donné que les diurétiques, les β -bloquants, les IECA et les sartans sont utilisés dans plusieurs indications majeures, ils sont discutés dans des chapitres séparés.

Positionnement

- Voir *Folia de mars 2014*.
- Insuffisance cardiaque aiguë
 - L'insuffisance cardiaque aiguë est une urgence qui nécessite l'administration de diurétiques de l'anse par voie parentérale et de dérivés nitrés par voie sublinguale, de même que d'oxygène; la morphine n'est plus recommandée. En milieu hospitalier, il y a aussi une place pour l'utilisation intraveineuse de dérivés nitrés, de milrinone, de lévosimendan, de dobutamine et de digoxine.
- Insuffisance cardiaque chronique avec diminution de la fraction d'éjection
 - Les diurétiques (thiazides et diurétiques de l'anse) soulagent les symptômes liés à la rétention hydrosodée dans l'insuffisance cardiaque chronique. Il convient d'utiliser la dose minimale efficace du diurétique; à cette fin, il est utile de peser régulièrement le patient.
 - Les IECA augmentent la qualité de vie et l'espérance de vie des patients.
 - Les β -bloquants sont associés aux IECA dans le palier suivant: eux aussi améliorent la qualité de vie et l'espérance de vie.
 - On essaie d'atteindre progressivement les doses usuelles des IECA et des β -bloquants pour autant que celles-ci soient supportées.
 - Les sartans sont surtout indiqués lorsque les IECA ne sont pas supportés (p.ex. en raison d'une toux). L'association d'un IECA et d'un sartan est déconseillée: un effet sur la morbidité n'est pas clair, il n'y a pas d'effet sur la mortalité et le risque de complications (insuffisance rénale, hyperkaliémie) est accru [voir *Folia de septembre 2013*].
 - Le complexe sacubitril/valsartan peut être envisagé dans une population sélectionnée en remplacement d'un IECA ou d'un sartan (voir *Folia de décembre 2016*).
 - Un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone) peut également être associé chez les patients avec des plaintes persistantes.
 - Associer l'ivabradine (voir 1.2.3.) peut être envisagé en présence d'une fréquence cardiaque ≥ 75 battements/minute et d'un rythme sinusal. Le nombre d'hospitalisations diminue mais il n'y a pas d'effet sur d'autres morbidités ni sur la mortalité; le rapport bénéfice/risque n'est pas clair (voir *Folia de janvier 2013* et *Folia de janvier 2015*).
 - La place des dérivés nitrés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique est controversée.
 - Les glycosides digitaliques n'ont pas d'effet prouvé sur la mortalité.
 - Chez les patients traités par un IECA ou un sartan, il convient de suivre de près la fonction rénale et la kaliémie, surtout en cas d'administration concomitante d'un antagoniste de l'aldostérone.

- Afin d'éviter une hypotension, chaque médicament sera instauré à une faible dose qui sera augmentée progressivement. C'est particulièrement le cas pour l'usage des β -bloquants dans cette indication.
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: un effet symptomatique a été constaté avec un certain nombre de médicaments, mais il n'y a pas d'argument en faveur d'un effet favorable sur la survie [voir *Folia de décembre 2014*].

1.3.1. GLYCOSIDES DIGITALIQUES

Positionnement

- Voir 1.3.
- La digoxine n'a plus qu'une place très limitée dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir 1.3.); elle est parfois encore utilisée dans la fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire pour ralentir la fréquence ventriculaire, mais les β -bloquants ou les antagonistes du calcium (vérapamil ou diltiazem) sont à préférer (voir 1.8.).
- La métildigoxine a probablement les mêmes propriétés, effets indésirables et interactions que la digoxine. Etant donné que l'expérience avec la digoxine est beaucoup plus grande, l'utilisation de la métildigoxine n'est pas justifiée.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire: pour ralentir un rythme ventriculaire rapide (*rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire, sans remise en rythme sinusal, voir 1.8.) ou en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique due à la fibrillation auriculaire.
- Insuffisance cardiaque grave en cas de réponse insuffisante à d'autres médicaments.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Tachycardie réciproque en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Tachycardie ventriculaire.
- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire avec rythme ventriculaire lent.
- Digoxine: insuffisance rénale grave.

Effets indésirables

- La digoxine et la métildigoxine ont une marge thérapeutique-toxique étroite.
- Nausées, diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.
- Troubles du rythme et de la conduction (entre autres extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, tachycardie auriculaire avec bloc auriculo-ventriculaire) avec risque accru en cas d'hypokaliémie.

- Manifestations neurologiques (vertiges, dépression, agitation), troubles visuels (entre autres perturbation de la vision des couleurs).

Interactions

- Augmentation de la sensibilité aux glycosides digitaliques par des médicaments diminuant la kaliémie (p.ex. diurétiques augmentant la perte de potassium, corticostéroïdes) ou augmentant la calcémie (entre autres vitamine D).
- Diminution de l'absorption des glycosides digitaliques par les adsorbants (p.ex. colestipol, colestyramine, kaolin); un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- La digoxine est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine par l'amiodarone, la ciclosporine, la clarithromycine, l'itraconazole et le vérapamil, et diminution des concentrations plasmatiques de la digoxine par la rifampicine et le millepertuis.

Précautions particulières

- La marge thérapeutique-toxique est étroite. La détermination des concentrations plasmatiques de la digoxine (dans les recommandations actuelles, de préférence entre 0,5 et 0,9 ng/ml, ne dépassant pas 1,2 ng/ml) est indiquée, certainement chez les patients en insuffisance rénale.
- L'absorption de la digoxine est incomplète et variable: les différences d'absorption peuvent être dues à la forme galénique ou à des interactions.
- La plupart des cas de toxicité digitale sont dus à des interactions ou à des doses trop élevées. En cas d'insuffisance rénale, les doses doivent être diminuées. Chez les personnes âgées, la fonction rénale est toujours altérée, et la dose doit en tout cas être réduite.
- En cas d'intoxication digitale massive, on utilise des anticorps antidigoxine (voir 20.1.1.1.).

Administration

- La digoxine est en principe administrée par voie orale; ce n'est qu'en cas d'urgence ou de difficultés d'absorption que la voie intraveineuse se justifie.

– La décision d'administrer ou non une dose de charge dépend de la rapidité avec laquelle on désire digitaliser le patient. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'administration d'une dose de charge n'est certainement plus pratiquée, en raison du risque de toxicité et étant donné qu'en cas d'urgence d'autres médicaments (p.ex. des diurétiques) sont indiqués.

Digoxine

Posol. fonction rénale normale: dose d'entretien en moyenne 0,25 mg p.j.; dose de charge (à n'utiliser qu'exceptionnellement) 0,75 mg p.j. pendant 3 jours

LANOXIN (Aspen)

digoxine compr.			
60 x 0,125 mg	R/b O		6,40 €
compr. (séc.)			
60 x 0,25 mg	R/b O		6,51 €
120 x 0,25 mg	R/b O		7,46 €
sol.			
60 ml 0,05 mg/1 ml	R/b O		7,42 €
sol. inj. i.v. [amp.]			
5 x 0,5 mg/2 ml	R/		4,98 €

Métildigoxine

LANITOP (Eurocept)

métildigoxine compr. (séc.)			
50 x 0,1 mg	R/b O		6,35 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

1.3.2. MILRINONE

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 3; elle exerce un effet inotrope positif et possède des propriétés vasodilatatrices.

Positionnement

– Voir 1.3.
– La place de la milrinone est très limitée en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.

Indications (synthèse du RCP)

– Insuffisance cardiaque grave ne répondant pas au traitement.

Effets indésirables

– Arythmies ventriculaires et supraventriculaires, hypotension.
– Rare: fibrillation ventriculaire, angine de poitrine, bronchospasme, choc anaphylactique.

Précautions particulières

– Surveillance continue par monitoring.

Milrinone

COROTROPE (Sanofi Belgium)

milrinone
sol. perf. i.v. [amp.]
10 x 10 ml 1 mg/1 ml U.H. [158 €]

1.3.3. COMPLEXE SACUBITRIL/VALSARTAN

Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine, une enzyme qui dégrade entre autres les peptides natriurétiques. Ceci entraîne une diminution de la pression artérielle, une vasodilatation et une augmentation de la diurèse. Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (voir 1.7.2.). Sous cette forme, la biodisponibilité du valsartan est supérieure à celle du valsartan en préparation monocomposée.

Positionnement

– Voir 1.3.
– Le complexe sacubitril/valsartan peut être envisagé en remplacement d'un IECA ou d'un sartan dans une population sélectionnée. Ce traitement n'a été étudié que chez des patients relativement jeunes (< 75 ans) atteints d'insuffisance cardiaque (fraction d'éjection < 35 %), restant symptomatiques après stabilisation par un traitement standard (IECA ou sartan + β -bloquant + diurétique + antagoniste de l'aldostérone). Une diminution d'environ 3 % de la mortalité totale, de la mortalité cardio-vasculaire et des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque a été constatée par rapport à l'énalapril [voir *Folia de décembre* 2016].

Indications (synthèse du RCP)

– Insuffisance cardiaque chronique avec diminution de la fraction d'éjection.

Contre-indications

– Celles des IECA et des sartans: grossesse, hyperkaliémie, sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
– Utilisation concomitante d'un IECA ou un sartan.
– Antécédents d'angioedème.

Effets indésirables

– Ceux des IECA (voir 1.7.1. et 1.7.2.), à l'exception de la toux.
– Risque accru d'hypotension et d'angioedème.

Interactions

– Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à des suppléments

potassiques ou des diurétiques d'épargne potassique.

Précautions particulières

- Ceux des IECA (voir 1.7.1.).
- En raison du risque accru d'angioedème, il est recommandé d'attendre 36 heures après l'arrêt d'un IECA avant de débiter la prise de sacubitril/valsartan et vice versa.

Grossesse et allaitement

- Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).

Posol. 1 compr. 49/51 2 x p.j., à augmenter après 2 à 4 semaines à 1 compr. 97/103 2 x p.j.

ENTRESTO (Novartis Pharma) ▼

sacubitril 24 mg valsartan 26 mg compr. pellic. 28	R/b! ○	84,16 €
sacubitril 49 mg valsartan 51 mg compr. pellic. 56	R/b! ○	159,07 €
sacubitril 97 mg valsartan 103 mg compr. pellic. 56	R/b! ○	159,07 €

1.3.4. LÉVOSIMENDAN

Le lévosimendan est un stimulant cardiaque qui exerce un effet inotrope

positif et vasodilatateur. Il agit par une sensibilisation de la troponine C au calcium, et inhibe aussi, à doses élevées, les phosphodiesterases de type 3.

Positionnement

- Voir 1.3.
- La place du lévosimendan est très limitée en raison de la possibilité d'effets indésirables très graves.

Indications (synthèse du RCP)

- Décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque sévère chronique ne répondant pas aux traitements conventionnels.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Fréquent: arythmies ventriculaires allant jusqu'à une tachycardie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, hypotension, hypokaliémie, ischémie myocardique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.

Précautions particulières

- Surveillance continue par monitoring.

SIMDAX (Orion)

lévosimendan
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 12,5 mg/5 ml U.H. [671 €]

1.4. Diurétiques

Ce chapitre traite:

- des diurétiques augmentant la perte de potassium (thiazides et apparentés, diurétiques de l'anse)
- des diurétiques d'épargne potassique (antagonistes de l'aldostérone et autres)
- des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- des associations d'un diurétique d'épargne potassique à un diurétique augmentant la perte de potassium.

Les associations de diurétiques et d'autres médicaments utilisés dans l'hypertension sont décrites au point 1.1.4.

Positionnement

- Les diurétiques sont utilisés dans la rétention hydrosodée et l'œdème, par. ex. en cas d'insuffisance cardiaque (*voir 1.3.*)
- Thiazides et apparentés: ces diurétiques diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension (*voir 1.1.*). Chez les patients qui présentent une hypertension non compliquée, débiter le traitement par un diurétique thiazidique ou un diurétique apparenté à faible dose est un choix correct, vu la très large expérience, les effets indésirables limités et le faible coût. Ceci vaut entre autres en cas d'hypertension systolique chez les patients âgés. L'effet antihypertenseur des diurétiques persiste, même si l'effet diurétique n'est plus perceptible après quelques semaines.
- Les diurétiques de l'anse, en raison de leur effet rapide et puissant, sont moins adaptés pour le traitement de l'hypertension, sauf en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Ils sont principalement utilisés en cas d'insuffisance cardiaque.
- Les diurétiques d'épargne potassique
 - Ces diurétiques ne sont pas des médicaments de premier choix en cas d'hypertension essentielle.
 - La spironolactone est parfois utilisée en cas d'hypertension résistante à plusieurs antihypertenseurs.
 - En cas de réponse insuffisante à un IECA et un β -bloquant, un antagoniste de l'aldostérone peut être associé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère à sévère, et ceci sous surveillance de la kaliémie.
- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique: ils sont encore utilisés dans le mal d'altitude (indication non mentionnée dans le RCP) et dans la crise aiguë de glaucome, mais plus dans le traitement de l'hypertension ou de l'œdème.

Grossesse et allaitement

- *Voir 1.1. et Folia de février 2012.*
- En ce qui concerne l'utilisation des diurétiques thiazidiques et apparentés, les avis sont divergents. Selon la plupart des sources, leur utilisation est déconseillée pendant la grossesse (en raison de la diminution du volume sanguin circulant), tandis que selon d'autres sources, les diurétiques peuvent être utilisés de manière sûre. Lorsque la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (p.ex. en cas de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin), les diurétiques sont certainement à éviter.
- Chez les femmes avec une hypertension préexistante déjà traitée par un thiazide ou un diurétique apparenté à faibles doses, celui-ci peut être poursuivi pendant la grossesse.

Précautions particulières

- Chez le sujet âgé, il convient de vérifier la kaliémie et la natrémie après 2 à 3 semaines de traitement.

Posologie

- Dans le traitement de l'hypertension, on utilise des doses faibles.
- La dose journalière est généralement administrée en une seule prise et ne sera de préférence pas prise avant le coucher afin d'éviter une nycturie.

1.4.1. DIURÉTIQUES AUGMENTANT LA PERTE DE POTASSIUM

1.4.1.1. Thiazides et apparentés

Sous le nom de thiazides sont regroupés un certain nombre de diurétiques comprenant un noyau benzothiadiazine substitué par une fonction sulfonamide. Actuellement, les thiazides ne sont plus disponibles sur le marché belge que sous forme d'associations (voir 1.1.4.). Certaines molécules de structure différente (p.ex. la chlortalidone et l'indapamide) ont été reprises dans ce groupe étant donné que leurs effets sont comparables.

Les thiazides et les substances apparentées entraînent une augmentation dose-dépendante de l'excrétion de sodium et d'eau.

Positionnement

- Voir 1.4.
- Prophylaxie de la lithiase oxalocalcique (indication non mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Rétention hydrosodée, œdème.

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Allergie aux sulfamidés.
- Goutte active.

Effets indésirables

- Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium.
- Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).
- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie, et hypertriglycéridémie avec augmentation du VLDL-cholestérol et diminution du HDL-cholestérol. La signification clinique à long terme n'est pas claire étant donné que, malgré ces effets, on obtient quand même une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires avec les thiazides, même chez les patients diabétiques.
- Troubles de l'érection.
- Rare: photosensibilisation, purpura thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

– Voir 1.4.

Interactions

- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur par les AINS.
- Augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) par les AINS ou, surtout en cas de sténose des artères rénales ou de déplétion volémique, par les IECA et les sartans.
- Risque accru de toxicité des digitales en cas d'hypokaliémie.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium et à la vitamine D.

Précautions particulières

- Suivre la natrémie et la kaliémie, surtout chez les personnes âgées: aux faibles doses utilisées dans l'hypertension, les troubles électrolytiques ne posent généralement pas de problème.
- Mesurer la glycémie au moins une fois par an.
- Les thiazides et apparentés sont moins efficaces en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Les diurétiques sont repris dans la liste des substances interdites dans le sport (liste de dopage).

Chlortalidone

<i>Posol.</i> hypertension 12,5 à 25 mg p.j. en 1 prise œdème 25 à 50 mg p.j. en 1 prise
--

HYGROTON (Amdipharm)  

chlortalidone compr. (séc.) 30 x 50 mg	R/b 	6,55 €
--	---	--------

Indapamide

<i>Posol.</i> hypertension 2,5 mg p.j. en 1 prise

FLUDEX (Servier)  

indapamide compr. enr. 20 x 2,5 mg 60 x 2,5 mg	R/b  R/b 	8,30 € 12,02 €
---	--	-------------------

INDAPAMIDE EG (Eurogenerics)  

indapamide compr. enr. 20 x 2,5 mg 60 x 2,5 mg	R/b  R/b 	6,42 € 8,71 €
---	--	------------------

1.4.1.2. Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse se distinguent des thiazides par un effet natriurétique maximal plus marqué et une élimination plus importante d'eau libre.

Positionnement

- Voir 1.4.
- Contrairement aux thiazides, les diurétiques de l'anse à doses élevées conservent leur action diurétique même en cas de diminution sévère de la fonction rénale.
- Hypercalcémie (conjointement à une hydratation) (indication non mentionnée dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

- Oedème aigu du poumon (par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire lorsque l'administration intraveineuse n'est pas possible).
- Hypertension (surtout en cas d'insuffisance rénale sévère).
- Rétention hydrosodée, oedème.
- Stimulation de la diurèse en cas de fonction rénale fortement diminuée.

Contre-indications

- Hypokaliémie et hyponatrémie.
- Anurie.
- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Hypokaliémie avec sensation de faiblesse, paresthésies, crampes musculaires surtout au niveau des membres inférieurs (rare aux faibles doses recommandées dans l'hypertension), hyponatrémie, déficit en magnésium, excrétion accrue de calcium.
- Hyperuricémie (avec parfois crises de goutte).
- Augmentation de la résistance à l'insuline avec augmentation de la glycémie, et hypertriglycéridémie avec augmentation du VLDL-cholestérol et diminution du HDL-cholestérol. La signification clinique à long terme n'est pas claire.
- Troubles de l'érection.
- Ototoxicité à doses élevées.
- Rare: photosensibilisation, purpura thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.

Interactions

- Diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur par les AINS.
- Augmentation du risque d'aggravation de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) par les AINS, les IECA ou les sartans, surtout en cas

de sténose des artères rénales ou de déplétion volémique, et certainement en cas de traitement concomitant par un diurétique + un AINS + un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine.

- Risque accru de toxicité des digitales en cas d'hypokaliémie.
- Augmentation de la lithémie.
- Risque accru de néphrotoxicité de certaines céphalosporines, et de néphro- et ototoxicité des aminoglycosides.
- Le torasémide est un substrat du CYP2C9 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Suivre la natrémie et la kaliémie, certainement en cas d'utilisation de doses élevées, chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque ou d'une cirrhose hépatique et chez les personnes âgées.
- Mesurer la glycémie au moins une fois par an.
- Le furosémide est photosensible (ne pas l'exposer trop longtemps à la lumière).
- Les diurétiques sont repris dans la liste des substances interdites dans le sport (liste de dopage).

Bumétanide

Posol. per os:
oedème: 1 mg ou plus p.j. en 1 prise

BURINEX (Leo) Ⓣ

bumétanide compr. (séc.)			
30 x 1 mg	R/b O		8,01 €
20 x 5 mg	R/b O		12,50 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 2 mg/4 ml	R/b O		9,19 €

Furosémide

Posol. per os:
hypertension et oedème: 20 à 60 mg p.j.
en 1 prise (doses plus élevées en cas
d'insuffisance rénale sévère)

FUROSEMIDE ACCORD (Accord) Ⓣ

furosémide			
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
10 x 20 mg/2 ml	U.H.		[3 €]
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]			
10 x 250 mg/25 ml	U.H.		[17 €]

FUROSEMIDE EG (Eurogenerics) Ⓣ

furosémide			
compr. (séc.)			
50 x 40 mg	R/b ⊕		7,11 €
100 x 40 mg	R/b ⊕		8,80 €

FUROSEMIDE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

furosémide compr. (séc.) 50 x 40 mg	R/b ⊖	7,11 €
100 x 40 mg	R/b ⊖	8,27 €

LASIX (Sanofi Belgium) Ⓢ

furosémide compr. (séc.) 50 x 40 mg	R/b ⊚	9,69 €
compr. (séc. en 4) 20 x 500 mg	U.H.	[14 €]
gél. lib. prol. P 30 x 30 mg	R/b ⊚	8,37 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 6 x 20 mg/2 ml	R/b ⊚	6,97 €
sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 6 x 250 mg/25 ml	U.H.	[10 €]

Torasémide

Posol.
hypertension
2,5 mg p.j. en 1 prise
œdème
10 mg p.j. en 1 prise

TORASEMIDE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

torasémide compr. (séc. en 4) 30 x 5 mg	R/b ⊖	7,45 €
compr. (séc.) 30 x 10 mg	R/b ⊖	11,13 €
30 x 20 mg	R/b ⊖	19,03 €

TORREM (Meda Pharma) Ⓢ

torasémide compr. 56 x 2,5 mg	R/b ⊚	9,61 €
compr. (séc.) 20 x 10 mg	R/b ⊚	11,35 €

1.4.2. DIURÉTIQUES D'ÉPARGNE POTASSIQUE

La spironolactone, le canrénoate (plus disponible en Belgique) et l'éplérénone agissent par antagonisme de l'aldostérone; l'amiloride (disponible uniquement en association, voir 1.4.4.) agit par inhibition du canal sodique épithélial.

Positionnement

– Voir 1.4.

Indications (synthèse du RCP)

– Éplérénone: insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq 30\%$, ou $\leq 40\%$ après un infarctus du myocarde).

– Spironolactone

- Insuffisance cardiaque légère à sévère (classes NYHA II à IV) avec dysfonction ventriculaire gauche (voir 1.3.).
- Hypertension en cas d'efficacité insuffisante d'une association de plusieurs antihypertenseurs.
- Hyperaldostéronisme primaire et secondaire.
- Cirrhose avec ascite et œdème.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère.
- Hyperkaliémie préexistante.
- Association à des suppléments de potassium (voir rubrique «Interactions»).

Effets indésirables

- Hyperkaliémie (voir les rubriques «Interactions» et «Précautions particulières»).
- Troubles endocriniens (gynécomastie, aménorrhée, impuissance); probablement moins avec l'éplérénone.

Grossesse et allaitement

– Voir 1.4.

Interactions

– Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargnant le potassium: AINS, triméthoprim (co-trimoxazole), héparines, IECA ou sartans (voir Intro.6.2.7.).

– Risque accru d'altération de la fonction rénale en cas d'association à des AINS.

– L'éplérénone est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Même avec les faibles doses de spironolactone et d'éplérénone utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, une hyperkaliémie peut survenir, vu que des IECA ou des sartans sont souvent utilisés concomitamment (voir Intro.6.2.7.).

– Insuffisance rénale modérée à sévère: risque accru d'hyperkaliémie.

– Les diurétiques sont repris dans la liste des substances interdites dans le sport (liste de dopage).

Éplérénone

Posol.
insuffisance cardiaque: 25 mg p.j. à augmenter progressivement jusqu'à 50 mg p.j. en 1 prise

EPLERENONE MYLAN (Mylan) Ⓢ

éplérénone compr. pellic. 30 x 25 mg	R/b! ⊚	20,74 €
90 x 25 mg	R/b! ⊚	40,92 €
90 x 50 mg	R/b! ⊚	59,77 €

INSPIRA (Pfizer) Ⓢ

éplérénone compr. pellic. 30 x 25 mg	R/	73,80 €
--	----	---------

Spironolactone

Posol.

- hypertension résistante : 25 à 100 mg p.j. en 1 à plusieurs prises;
- insuffisance cardiaque: débiter par 12,5 mg p.j., augmenter éventuellement jusqu'à maximum 50 mg p.j.

ALDACTONE (Continental Pharma)

spironolactone		
compr. pellic.		
50 x 25 mg	R/b 	7,45 €
30 x 50 mg	R/b 	9,75 €
30 x 100 mg	R/b 	13,13 €
50 x 100 mg	R/b 	13,05 €

ALDACTONE (PI-Pharma)

spironolactone		
compr. pellic.		
50 x 25 mg	R/b 	7,45 €
50 x 100 mg	R/b 	13,05 €
(importation parallèle)		

SPIRONOLACTONE EG (Eurogenerics)

spironolactone		
compr. (séc.)		
50 x 25 mg	R/b 	7,43 €
100 x 25 mg	R/b 	9,92 €
30 x 100 mg	R/b 	11,31 €
50 x 100 mg	R/b 	13,03 €
100 x 100 mg	R/b 	21,55 €

SPIRONOLACTONE SANDOZ (Sandoz)

spironolactone		
compr. pellic.		
50 x 100 mg	R/b 	13,54 €
100 x 100 mg	R/b 	24,77 €

1.4.3. INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Positionnement

- Voir 1.4.
- Le mal d'altitude [voir *Folia de mai 2012* et *Folia de mai 2013*] et l'hypertension intracrânienne bénigne sont des indications qui ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Glaucome (surtout en cas de crise aiguë).

Contre-indications

- Hypokaliémie, hyponatrémie, acidose hyperchlorémique.
- Insuffisance surrénale.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Glaucome à angle fermé (en cas d'administration prolongée).
- Allergie aux sulfamidés.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, effets centraux (agitation, dépression, sédation, paresthésies).
- Acidose métabolique et alcalinisation des urines, avec risque de lithiase rénale.

- Rare: troubles hématologiques (thrombocytopenie, anémie, agranulocytose), lésions cutanées sévères (allant jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson et au syndrome de Lyell, comme avec d'autres sulfamidés), troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.4.

Interactions

- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de salicylés à doses élevées.

Précautions particulières

- Les diurétiques figurent sur la liste des substances interdites dans le sport (liste de dopage).

Acétazolamide

Posol. per os: glaucome: 250 mg à 1 g p.j. en 1 à 4 prises

DIAMOXY (Mercury)

acétazolamide		
compr.		
25 x 250 mg	R/b 	8,50 €
acétazolamide (sodium)		
sol. inj. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 500 mg	R/b 	8,36 €

1.4.4. ASSOCIATIONS DE DIURÉTIQUES

Positionnement

- Pour les associations de diurétiques et d'autres antihypertenseurs, voir 1.1.4.
- Les associations de thiazides ou de diurétiques de l'anse avec des diurétiques d'épargne potassique sont utilisées pour éviter l'hypokaliémie lors de l'utilisation de diurétiques augmentant la perte de potassium.
- Ces préparations peuvent entraîner les effets indésirables de leurs différents composants.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 1.4.1.1., 1.4.1.2. et 1.4.2.
- **Hyperkaliémie avec risque d'arythmies potentiellement fatales: contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (attention chez les personnes âgées).**
- **L'association à des suppléments potassiques doit être évitée pour la même raison.** L'administration concomitante d'AINS, d'IECA, de sartans, d'héparines ou de trimé-

thoprim (co-trimoxazole) doit se faire avec prudence (voir Intro.6.2.7.).

– Les diurétiques sont repris dans la liste des substances interdites dans le sport (liste de dopage).

ALDACTAZINE (Continental Pharma) Ⓢ Ⓜ

spironolactone 25 mg		
altizide 15 mg		
compr. (séc.)		
28	R/b <u>○</u>	9,33 €
98	R/b <u>○</u>	17,97 €

Posol. 1/2 à 2 compr. p.j. en 1 prise

CO-AMILORIDE TEVA (Teva) Ⓢ Ⓜ

amiloride, chlorhydrate 5 mg		
hydrochlorothiazide 50 mg		
compr. (séc.)		
60	R/b <u>⊖</u>	6,15 €
120	R/b <u>⊖</u>	7,41 €

Posol. 1 à 2 compr. p.j. en 1 prise

FRUSAMIL (Sanofi Belgium) Ⓢ Ⓜ

furosémide 40 mg		
amiloride, chlorhydrate 5 mg		
compr. (séc.)		
56	R/b <u>○</u>	9,70 €

Posol. 1 compr. p.j. en 1 prise

1.5. Bêta-bloquants

Certaines propriétés pharmacologiques des β -bloquants ont une importance clinique.

- Cardiosélectivité (sélectivité β_1): l'acébutolol, l'aténolol, le bétaxolol, le bisoprolol, le céliprolol, l'esmolol, le métoprolol, le nébivolol. La cardiosélectivité est relative et diminue avec des doses plus élevées.
- Activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI): l'acébutolol, le cartéolol (usage ophtalmologique uniquement), le céliprolol, le pindolol.
- Hydrophilie/lipophilie: l'aténolol, le cartéolol, le céliprolol, l'esmolol et le sotalol sont hydrophiles; l'acébutolol, le bétaxolol, le bisoprolol, le carvédilol, le labétalol, le métoprolol, le nébivolol, le pindolol, le propranolol et le timolol sont lipophiles.
- Effet vasodilatateur: le carvédilol, le céliprolol, le labétalol et le nébivolol.
- Courte durée d'action: l'esmolol (administré en perfusion intraveineuse).
- Le sotalol est un β -bloquant mais il est discuté dans le chapitre sur les antiarythmiques (voir 1.8.).

Positionnement

- *Hypertension (voir 1.1.)*: les β -bloquants diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension. A dose β -bloquante équivalente, tous les β -bloquants ont probablement le même effet antihypertenseur. Les β -bloquants seraient moins efficaces en prévention des accidents cardio-vasculaires que d'autres antihypertenseurs, bien que cela reste controversé. La majorité des études ont été réalisées avec l'aténolol. Il n'est pas clair si ces observations valent également pour les autres β -bloquants.
- *Angine de poitrine (voir 1.2.)*: les β -bloquants constituent souvent le traitement de base, surtout après un infarctus du myocarde. Ici aussi, l'effet obtenu avec les différents β -bloquants est vraisemblablement comparable [voir Fiche de transparence «Prise en charge de l'angor stable»].
- *Prévention secondaire après un infarctus du myocarde* (pendant minimum 12 mois) entre autres en prévention de la mort subite: constaté pour l'acébutolol, le métoprolol et le propranolol. Certaines études suggèrent qu'avec la prise en charge actuelle de l'infarctus aigu du myocarde, l'administration de β -bloquants en prévention secondaire est devenue moins importante.
- *Arythmies*: traitement d'entretien de certaines arythmies ventriculaires (entre autres tachycardie sinusale) et supraventriculaires (voir 1.8.). Certains β -bloquants existent sous une forme intraveineuse pour le traitement d'urgence de certaines tachycardies supraventriculaires; un tel traitement intraveineux ne peut s'effectuer qu'en milieu spécialisé. Le sotalol se différencie des autres β -bloquants par ses propriétés antiarythmiques de classe III; **le sotalol a cependant des propriétés pro-arythmiques** et n'est indiqué que dans certaines arythmies (voir 1.8.3.6.).
- *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement de la fréquence cardiaque, pour le *rate control*, c.-à-d. diminution de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (voir 1.8.).
- *Insuffisance cardiaque chronique stable (voir 1.3.)*: efficacité prouvée pour le bisoprolol, le carvédilol, le métoprolol et le nébivolol.
- *Hyperthyroïdie*: traitement symptomatique (surtout le propranolol).

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Angine de poitrine.
- Prévention secondaire après un infarctus du myocarde.
- Arythmies, ralentissement de la fréquence cardiaque.
- Insuffisance cardiaque chronique stable.
- Hyperthyroïdie.
- Tremblement idiopathique, trac (pour le propranolol).
- Migraine: traitement prophylactique (pour le propranolol et le métoprolol), voir 10.9.
- Varices œsophagiennes: prévention des hémorragies (pour le propranolol).
- Hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique: propranolol sous forme de sirop [voir Folia de septembre 2016].
- Glaucome: traitement local (voir 16.5.2.).

Contre-indications

- Maladie du nœud sinusal.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
- Asthme (surtout les β -bloquants non cardiosélectifs); la BPCO est une contre-indication relative pour les β -bloquants non cardiosélectifs (*voir rubrique «Précautions particulières»*).
- Insuffisance cardiaque non contrôlée.
- Association au vérapamil par voie intraveineuse (*voir rubrique «Interactions»*).

Effets indésirables

- Fatigue et diminution de la capacité à l'effort, troubles de l'érection.
- Bradycardie sinusale (moins marquée avec les β -bloquants possédant une activité sympathicomimétique intrinsèque), bloc auriculo-ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque.
- Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une affection coronarienne.
- Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme; risque moindre lors de l'utilisation de β -bloquants cardiosélectifs [*voir Folia de février 2012*].
- Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud), probablement moins avec les β -bloquants à effet vasodilatateur.
- Effets centraux (entre autres troubles du sommeil, cauchemars, dépression), surtout avec les β -bloquants à caractère lipophile.
- Aggravation d'une réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline dans la prise en charge de celle-ci.
- Exacerbation du psoriasis.
- Augmentation de la résistance à l'insuline, avec élévation de la glycémie, et hypertriglycéridémie avec élévation du VLDL-cholestérol et diminution du HDL-cholestérol. La signification clinique à long terme n'est pas claire étant donné que, malgré ces effets, on obtient quand même une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires avec les β -bloquants, même chez les patients diabétiques.

Grossesse et allaitement

- *Voir 1.1. et Folia de février 2012.*
- Plusieurs sources considèrent les β -bloquants comme premier choix en cas d'hypertension pendant la grossesse (le labétalol étant le mieux documenté). Une association possible avec un retard de croissance fœtal a été décrite pour l'aténolol utilisé de façon prolongée par la mère. Pour les autres β -bloquants, cela est moins clair.
- **Leur utilisation peu de temps avant l'accouchement peut provoquer une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né.** Aux alentours de l'accouchement, il est conseillé de suivre par monitoring le rythme cardiaque de l'enfant.

Interactions

- *Voir 1.1.*
- Risque accru d'effets indésirables des β -bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil, dans une moindre mesure au diltiazem, et aux antiarythmiques. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β -bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque et de choc.** Ceci s'applique également à l'administration intraveineuse de β -bloquants en cas d'utilisation chronique de vérapamil.
- Risque accru de bradycardie en cas d'association à l'ivabradine.
- Risque accru de spasmes vasculaires en cas d'association à des dérivés de l'ergot.
- Aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués (moins avec les β -bloquants cardiosélectifs).
- Diminution de l'effet des β_2 -mimétiques dans l'asthme et la BPCO: certainement par les β -bloquants non sélectifs (*voir aussi rubrique «Précautions particulières»*).
- Diminution de la réponse à l'adrénaline dans le traitement d'une réaction anaphylactique.

- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments tels la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque.
- Les β -bloquants carvedilol, métoprolol, nébivolol, propranolol et timolol sont des substrats du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le labétalol est un substrat de CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- A l'arrêt d'un traitement par β -bloquants, il est conseillé de diminuer progressivement la dose, surtout chez les patients coronariens.
- Lorsque les β -bloquants sont instaurés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, il existe un risque d'aggravation initiale de l'insuffisance cardiaque.
- En cas d'insuffisance rénale, les β -bloquants à caractère lipophile sont à privilégier. Avec les β -bloquants à caractère hydrophile, il convient de réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale.
- Les β -bloquants cardio-sélectifs peuvent être utilisés chez des patients atteints de BPCO et éventuellement chez des patients atteints d'asthme léger à modérément sévère s'il existe une indication évidente; il convient toutefois d'être attentif à l'apparition d'un bronchospasme lors de la prise de la première dose [voir *Folia de février 2012*].

Posologie

- Les doses mentionnées ci-dessous sont les doses d'entretien couramment utilisées. On commence généralement par une dose plus faible qui, en fonction de la réponse et des éventuels effets indésirables, est progressivement augmentée. Chez les personnes âgées et les patients à risque, il convient d'être plus prudent lors de l'établissement de la dose de départ ou de son augmentation.
- Pour certains β -bloquants, la dose journalière peut être administrée en une seule prise, surtout dans l'hypertension; dans ce cas, la pression artérielle doit être mesurée juste avant la prise suivante. Lorsque l'effet n'est pas maintenu pendant 24 heures, il faut passer à deux prises par jour ou opter pour un autre β -bloquant.
- Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, on doit débiter par de très faibles doses et la dose est augmentée progressivement.

Acébutolol

Posol.
hypertension, angor et arythmie
400 à 800 mg p.j. en 1 à plusieurs
prises

ATENOLOL MYLAN (Mylan)

aténolol			
compr. pellic.			
56 x 50 mg	R/b 		9,53 €
compr. pellic. (séc.)			
56 x 100 mg	R/b 		12,29 €

ATENOLOL SANDOZ (Sandoz)

aténolol			
compr. (séc.)			
100 x 25 mg	R/b 		8,81 €
56 x 50 mg	R/b 		10,13 €
100 x 50 mg	R/b 		13,12 €
56 x 100 mg	R/b 		13,18 €
100 x 100 mg	R/b 		20,02 €

SECTRAL (Sanofi Belgium)

acébutolol (chlorhydrate)			
compr. pellic. GE			
56 x 200 mg	R/b 		11,82 €
compr. pellic. (séc.)			
70 x 400 mg	R/b 		19,47 €

ATENOLOL TEVA (Teva)

aténolol			
compr. (séc.)			
60 x 25 mg	R/b 		7,69 €
60 x 50 mg	R/b 		10,52 €
90 x 50 mg	R/b 		12,06 €
60 x 100 mg	R/b 		14,16 €
90 x 100 mg	R/b 		20,71 €

Aténolol

Posol.
hypertension, angor et arythmie
50 à 100 mg p.j. en 1 à 2 prises

ATENOLOL EG (Eurogenerics)

aténolol			
compr.			
28 x 25 mg	R/b 		6,26 €
56 x 25 mg	R/b 		7,62 €
98 x 25 mg	R/b 		9,06 €
compr. (séc.)			
28 x 50 mg	R/b 		7,47 €
56 x 50 mg	R/b 		10,12 €
98 x 50 mg	R/b 		13,15 €
28 x 100 mg	R/b 		9,83 €
56 x 100 mg	R/b 		13,43 €
98 x 100 mg	R/b 		20,04 €

TENORMIN (AstraZeneca)

aténolol			
compr. (séc.) Minor			
56 x 25 mg	R/b 		8,61 €
compr. Mitis			
56 x 50 mg	R/b 		12,25 €
compr.			
56 x 100 mg	R/b 		16,48 €

TENORMIN (Impexeco)

aténolol			
compr.			
56 x 100 mg	R/b 		16,48 €
(importation parallèle)			

Bisoprolol

Posol.
hypertension, angor et arythmie
5 à 10 mg p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque
1,25 mg p.j. en 1 prise pendant 1
semaine, ensuite augmenter lentement
jusqu'à 10 mg p.j. en 1 prise

BISOPROLOL APOTEX (Apotex) Ⓢ

bisoprolol, fumarate			
compr.			
28 x 2,5 mg	R/b	⊖	5,97 €
100 x 2,5 mg	R/b	⊖	10,10 €
compr. enr. (séc.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	7,39 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	10,56 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	9,74 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	16,88 €

BISOPROLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ

bisoprolol, fumarate			
compr. (séc.)			
30 x 2,5 mg	R/b	⊖	6,41 €
60 x 2,5 mg	R/b	⊖	7,98 €
100 x 2,5 mg	R/b	⊖	10,26 €
30 x 5 mg	R/b	⊖	7,79 €
60 x 5 mg	R/b	⊖	8,76 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	11,59 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	10,11 €
60 x 10 mg	R/b	⊖	12,61 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	16,88 €

BISOPROLOL EG (Impexco) Ⓢ

bisoprolol, fumarate			
compr. (séc.)			
100 x 10 mg	R/b	⊖	16,88 €
(importation parallèle)			

BISOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ

bisoprolol, fumarate			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 2,5 mg	R/b	⊖	6,41 €
100 x 2,5 mg	R/b	⊖	10,29 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	7,17 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	7,56 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	11,59 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	9,18 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	10,95 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	17,21 €

BISOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

bisoprolol, fumarate			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 2,5 mg	R/b	⊖	6,05 €
60 x 2,5 mg	R/b	⊖	6,76 €
100 x 2,5 mg	R/b	⊖	10,10 €
compr. pellic. (séc. en 4)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	7,11 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	7,53 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	10,45 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	9,06 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	9,93 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	16,88 €

BISOPROLOL TEVA (Teva) Ⓢ

bisoprolol, fumarate			
compr. (séc.)			
30 x 2,5 mg	R/b	⊖	6,41 €
100 x 2,5 mg	R/b	⊖	10,30 €
compr. pellic.			
100 x 5 mg	R/b	⊖	11,36 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	14,77 €

EMCONCOR (Merck) Ⓢ

bisoprolol, fumarate			
compr. pellic. (séc.) Minor			
28 x 2,5 mg	R/b	⊖	6,67 €
compr. pellic. (séc.) Mitis			
28 x 5 mg	R/b	⊖	7,58 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	9,68 €
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	9,74 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	12,08 €

ISOTEN (Meda Pharma) Ⓢ

bisoprolol, fumarate			
compr. pellic. (séc.) Minor			
28 x 2,5 mg	R/b	⊖	6,31 €
100 x 2,5 mg	R/b	⊖	10,12 €
compr. pellic. (séc.)			
56 x 5 mg	R/b	⊖	8,48 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	10,90 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	12,08 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	17,30 €

Carvédilol

Posol.
hypertension et angor
25 à 50 mg p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque
6,25 mg p.j. en 2 prises pendant 2
semaines, ensuite augmenter lente-
ment jusqu'à 50 mg p.j. en 2 prises

CARVEDILOL EG (Eurogenerics) Ⓢ Ⓢ

carvédilol			
compr. (séc.)			
56 x 6,25 mg	R/b	⊖	7,93 €
98 x 6,25 mg	R/b	⊖	10,55 €
56 x 25 mg	R/b	⊖	14,90 €
98 x 25 mg	R/b	⊖	23,83 €

CARVEDILOL MYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓢ

carvédilol			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 6,25 mg	R/b	⊖	7,70 €
56 x 25 mg	R/b	⊖	17,13 €

CARVEDILOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ Ⓢ

carvédilol			
compr. (séc.)			
60 x 6,25 mg	R/b	⊖	7,91 €
100 x 6,25 mg	R/b	⊖	10,65 €
60 x 25 mg	R/b	⊖	15,61 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	24,16 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	29,25 €

CARVEDILOL TEVA (Teva) Ⓢ Ⓢ

carvédilol			
compr. (séc.)			
100 x 6,25 mg	R/b	⊖	11,16 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	28,43 €

KREDEX (BePharBel) Ⓢ Ⓢ

carvédilol			
compr. (séc.)			
56 x 6,25 mg	R/b	⊖	7,93 €
56 x 25 mg	R/b	⊖	17,13 €

Céliprolol

Posol.
hypertension et angor
200 mg p.j. en 1 prise

SELECTOL (Pfizer) Ⓢ

céliprolol, chlorhydrate
compr. pellic.
56 x 200 mg R/b Ⓢ 11,83 €
28 x 400 mg R/b Ⓢ 11,83 €

Esmolol**BREVBLOC (Baxter) Ⓢ**

esmolol, chlorhydrate
sol. inj./perf. i.v. [amp.]
5 x 100 mg/10 ml U.H. [44 €]

ESMOCARD (Cardiome) Ⓢ

esmolol, chlorhydrate
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 2,5 g U.H. [105 €]

Labétalol

Posol. per os:
hypertension
200 à 400 mg p.j. en 2 prises

TRANDATE (Aspen) Ⓢ

labétalol, chlorhydrate
compr. pellic.
75 x 100 mg R/b Ⓢ 12,77 €
75 x 200 mg R/b Ⓢ 17,73 €
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
5 x 20 ml 5 mg/1 ml U.H. [13 €]

Métoprolol

Posol. per os:
(exprimée en métoprolol tartrate)
hypertension, angor et arythmie
100 à 200 mg p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque
25 mg p.j. en 1 prise, ensuite augmen-
ter lentement jusqu'à 200 mg p.j. en
1 prise
prév. sec. infarctus du myocarde
200 mg p.j. en 1 à 2 prises
prophylaxie migraine
100 à 200 mg p.j. en 2 prises (ou en
1 prise pour lib. prolongée)

LOPRESOR (Daiichi Sankyo) Ⓢ

métoprolol, tartrate
compr. (séc.)
100 x 100 mg R/b Ⓢ 16,31 €
compr. lib. prol. (séc.) Slow
56 x 200 mg R/b Ⓢ 17,64 €

METOPROLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ

métoprolol, succinate
compr. lib. prol. (séc.) 100
98 x 95 mg R/b Ⓢ 14,42 €
(éq. tartrate 100 mg)
compr. lib. prol. (séc.) 200
28 x 190 mg R/b Ⓢ 9,94 €
98 x 190 mg R/b Ⓢ 20,32 €
(éq. tartrate 200 mg)

METOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ

métoprolol, succinate
compr. lib. prol. (séc.) Retard
100 x 95 mg R/b Ⓢ 13,89 €
(éq. tartrate 100 mg)
60 x 190 mg R/b Ⓢ 12,15 €
100 x 190 mg R/b Ⓢ 18,92 €
(éq. tartrate 200 mg)

METOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

métoprolol, succinate
compr. lib. prol. (séc.)
28 x 95 mg R/b Ⓢ 8,06 €
60 x 95 mg R/b Ⓢ 10,59 €
100 x 95 mg R/b Ⓢ 13,08 €
(éq. tartrate 100 mg)
28 x 190 mg R/b Ⓢ 9,94 €
100 x 190 mg R/b Ⓢ 18,91 €
(éq. tartrate 200 mg)

METOPROLOL TEVA (Teva) Ⓢ

métoprolol, tartrate
compr. (séc.)
100 x 100 mg R/b Ⓢ 13,08 €
métoprolol, succinate
compr. lib. prol. (séc.) Retard
100 x 95 mg R/b Ⓢ 12,99 €
(éq. tartrate 100 mg)
100 x 190 mg R/b Ⓢ 18,43 €
(éq. tartrate 200 mg)

SELOKEN (AstraZeneca) Ⓢ

métoprolol, tartrate
compr. (séc.)
100 x 100 mg R/b Ⓢ 15,65 €
sol. inj. i.v. [amp.]
5 x 5 mg/5 ml R/ 14,57 €

SELOZOK (AstraZeneca) Ⓢ

métoprolol, succinate
compr. lib. prol. (séc.) 25
28 x 23,75 mg R/b Ⓢ 8,82 €
(éq. tartrate 25 mg)
compr. lib. prol. (séc.) 100
28 x 95 mg R/b Ⓢ 10,05 €
(éq. tartrate 100 mg)
compr. lib. prol. (séc.) 200
28 x 190 mg R/b Ⓢ 12,69 €
(éq. tartrate 200 mg)

Néбиволол

Posol.
hypertension
5 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
1,25 mg p.j. en 1 prise, ensuite aug-
menter lentement jusqu'à 10 mg p.j.
en 1 à 2 prises

HYPOLOC (Menarini) Ⓢ

néбиволол (chlorhydrate)
compr. (séc.)
28 x 5 mg R/ 19,92 €

NEBIVOLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ

néбиволол (chlorhydrate)
compr. (séc. en 4)
28 x 5 mg R/b Ⓢ 10,85 €
56 x 5 mg R/b Ⓢ 13,94 €
98 x 5 mg R/b Ⓢ 18,43 €

NEBIVOLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓡ
 nébivolol (chlorhydrate)
 compr. (séc. en 4)
 100 x 5 mg R/b ⊖ 18,83 €

NEBIVOLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ Ⓡ
 nébivolol (chlorhydrate)
 compr. (séc. en 4)
 28 x 5 mg R/b ⊖ 10,81 €
 56 x 5 mg R/b ⊖ 13,36 €
 98 x 5 mg R/b ⊖ 18,41 €

NEBIVOLOL TEVA (Teva) Ⓢ Ⓡ
 nébivolol (chlorhydrate)
 compr. (séc. en 4)
 28 x 5 mg R/b ⊖ 10,91 €
 100 x 5 mg R/b ⊖ 18,76 €

NOBITEN (Menarini) Ⓢ Ⓡ
 nébivolol (chlorhydrate)
 compr. (séc. en 4)
 28 x 5 mg R/b ⊖ 11,49 €
 56 x 5 mg R/b ⊖ 15,65 €
 100 x 5 mg R/b ⊖ 24,07 €

NOBITEN (PI-Pharma) Ⓢ Ⓡ
 nébivolol (chlorhydrate)
 compr. (séc. en 4)
 28 x 5 mg R/b ⊖ 11,49 €
 56 x 5 mg R/b ⊖ 15,65 €
 (importation parallèle)

Propranolol

Posol.
 hypertension, angor et arythmie
 80 à 240 mg p.j. en 2 à 4 prises (ou
 en 1 prise pour lib. prolongée/modi-
 fiée)
 prév. sec. infarctus du myocarde
 160 à 240 mg p.j. en 3 à 4 prises (ou
 en 1 prise pour lib. prolongée/modi-
 fiée)
 prophylaxie migraine
 40 mg, 2 à 3 fois p.j., à augmenter
 éventuellement jusqu'à 160 mg p.j.
 (80 à 160 mg p.j. en 1 prise pour lib.
 prolongée/modifiée)
 trac: 10 à 40 mg p.j. en 1 prise

HEMANGIOL (Pierre Fabre Medicament) Ⓢ ▽
 propranolol (chlorhydrate)
 sirop sol.
 120 ml 3,75 mg/1 ml R/b! ⊖ 195,98 €

INDERAL (AstraZeneca) Ⓢ
 propranolol, chlorhydrate
 compr. pellic. (séc.)
 50 x 10 mg R/b ⊖ 6,20 €
 100 x 40 mg R/b ⊖ 8,84 €

PROPRANOLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ
 propranolol, chlorhydrate
 compr. (séc.)
 100 x 40 mg R/b ⊖ 7,80 €
 gé. lib. prol. Retard
 56 x 160 mg R/b ⊖ 11,70 €

PROPRANOLOL TEVA (Teva) Ⓢ
 propranolol, chlorhydrate
 gé. lib. modif. HCl Retard
 30 x 80 mg R/ 5,30 €
 (importation parallèle)

1.6. Antagonistes du calcium

Les antagonistes du calcium freinent l'entrée du calcium dans les cellules, surtout au niveau du système cardio-vasculaire, mais les différentes classes exercent des effets assez divergents.

Les *dihydropyridines* ont surtout un effet vasodilatateur et moins d'effet direct sur le cœur.

Le *vérapamil* ralentit la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire. Il diminue aussi la contractilité du cœur et des cellules musculaires lisses.

Le *diltiazem* entraîne une vasodilatation périphérique et un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Positionnement

– *Hypertension (voir 1.1.)*: les antagonistes du calcium diminuent la morbidité et la mortalité dans l'hypertension. Ils ont surtout une place dans l'hypertension systolique chez les patients âgés et chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable. Il n'est pas établi dans quelle mesure les différences de sélectivité vasculaire des dihydropyridines influencent leur efficacité antihypertensive.

– *Angor stable et vasospastique*: traitement d'entretien (*voir 1.2.*).

– *Tachycardie supraventriculaire*: vérapamil par voie intraveineuse (plus commercialisé en Belgique), *voir 1.8.*

– *Syndrome de Raynaud*: surtout documenté pour la nifédipine, mais aussi pour l'amlodipine, la félodipine, l'isradipine et le diltiazem (indication non mentionnée dans les RCP).

– *Tocolyse*: nifédipine (indication non mentionnée dans les RCP) [*voir Folia d'octobre 2008*].

– *Tachycardie sinusale*: le vérapamil et le diltiazem sont utilisés en cas de tachycardie sinusale pour ralentir le rythme cardiaque lorsque les β -bloquants sont insuffisants ou contre-indiqués.

– *Fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide*: ralentissement du rythme cardiaque pour le *rate control*, c.-à-d. ralentissement de la fréquence ventriculaire sans remise en rythme sinusal (*voir 1.8.*), pour le vérapamil et le diltiazem; les dihydropyridines n'ont pas cet effet.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypertension.
- Angor stable et angor vasospastique.
- Nimodipine: prévention des lésions ischémiques en cas d'hémorragie sous-araénoïdienne aiguë.
- Vérapamil et diltiazem: ralentissement du rythme cardiaque.

Contre-indications

- Dihydropyridines: angor instable, infarctus du myocarde récent.
- Vérapamil et diltiazem: bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, maladie du nœud sinusal, utilisation simultanée d'ivabradine.
- Lercanidipine: insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque: surtout le vérapamil et le diltiazem.
- **Le vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiqué chez les patients sous β -bloquants, dans la tachycardie réciproque du syndrome de Wolff-Parkinson-White et en cas de tachycardie ventriculaire, vu le risque d'insuffisance cardiaque et de choc.** Ceci s'applique à l'inverse également à l'administration intraveineuse de β -bloquants en cas d'utilisation chronique de vérapamil.

Effets indésirables

- Hyperplasie gingivale.
- Diltiazem et surtout vérapamil: aussi diminution de la contractilité cardiaque et baisse excessive de la fréquence cardiaque.
- Diltiazem et vérapamil: aussi constipation.
- Dihydropyridines: aussi vasodilatation périphérique avec céphalées, œdème malléolaire, bouffées de chaleur, hypotension et tachycardie réflexe.

Grossesse et allaitement

– Voir 1.1. et Folia de février 2012.

Interactions

– Voir 1.1.

– Risque accru d'effets indésirables des β -bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil, et dans une moindre mesure au diltiazem. **L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β -bloquants en raison du risque de dépression cardiaque et de choc.**

– Le vérapamil ralentit le métabolisme de l'alcool.

– Bon nombre d'hydroxydipyrindines (amlodipine, féلودipine, nifédipine), le vérapamil et le diltiazem sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Certains antagonistes du calcium (p.ex. la féلودipine et le vérapamil) présentent après administration orale une extraction importante lors du premier passage hépatique. Leur biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4.

– Le vérapamil et le diltiazem inhibent le CYP3A4 et la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– La nicardipine inhibe la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Posologie

– Les doses mentionnées sont celles qui sont couramment utilisées.

1.6.1. DIHYDROPYRIDINES**Amlodipine**

Posol.
hypertension et angor
5 à 10 mg p.j. en 1 prise

				AMLODIPINE MYLAN (Mylan)			
				amlodipine (bésilate)			
				compr. (séc.) Besilate			
				30 x 5 mg	R/b	⊖	10,89 €
				100 x 5 mg	R/b	⊖	12,88 €
				100 x 10 mg	R/b	⊖	25,23 €
				AMLODIPINE TEVA (Teva)			
				amlodipine (bésilate)			
				compr. (séc.)			
				28 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
				56 x 5 mg	R/b	⊖	10,73 €
				98 x 5 mg	R/b	⊖	12,18 €
				30 x 10 mg	R/b	⊖	9,86 €
				100 x 10 mg	R/b	⊖	23,99 €
				AMLODIPIN SANDOZ (Sandoz)			
				amlodipine (bésilate)			
				compr. (séc.) Besilaat			
				30 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
				60 x 5 mg	R/b	⊖	11,08 €
				100 x 5 mg	R/b	⊖	12,38 €
				30 x 10 mg	R/b	⊖	10,17 €
				100 x 10 mg	R/b	⊖	24,17 €
				AMLODIPIN SANDOZ (Impexco)			
				amlodipine (bésilate)			
				compr. (séc.) Besilaat			
				100 x 5 mg	R/b	⊖	12,38 €
				100 x 10 mg	R/b	⊖	24,17 €
				(importation parallèle)			
				AMLOGAL (SMB)			
				amlodipine (maléate)			
				compr. enr. (séc.) Divule			
				28 x 10 mg	R/b	⊖	10,02 €
				98 x 10 mg	R/b	⊖	23,27 €
				AMLODIPINE APOTEX (Apotex)			
				amlodipine (bésilate)			
				compr.			
				28 x 5 mg	R/b	⊖	9,87 €
				56 x 5 mg	R/b	⊖	10,61 €
				98 x 5 mg	R/b	⊖	12,13 €
				30 x 10 mg	R/b	⊖	9,83 €
				100 x 10 mg	R/b	⊖	23,72 €
				AMLODIPINE EG (Eurogenerics)			
				amlodipine (bésilate)			
				compr. Besilate			
				28 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
				56 x 5 mg	R/b	⊖	10,99 €
				98 x 5 mg	R/b	⊖	12,39 €
				compr. (séc.) Besilate			
				30 x 10 mg	R/b	⊖	10,15 €
				100 x 10 mg	R/b	⊖	24,06 €
				AMLODIPINE EG (PI-Pharma)			
				amlodipine (bésilate)			
				compr. Besilate			
				56 x 5 mg	R/b	⊖	10,99 €
				98 x 5 mg	R/b	⊖	12,39 €
				compr. (séc.) Besilate			
				100 x 10 mg	R/b	⊖	24,06 €
				(importation parallèle)			
				AMLODIPINE KRKA (KRKA)			
				amlodipine (maléate)			
				compr. (séc.)			
				28 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
				56 x 5 mg	R/b	⊖	11,01 €
				98 x 5 mg	R/b	⊖	12,60 €
				30 x 10 mg	R/b	⊖	10,42 €
				100 x 10 mg	R/b	⊖	24,94 €
				AMLOR (Pfizer)			
				amlodipine (bésilate)			
				gél.			
				28 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
				56 x 5 mg	R/b	⊖	11,01 €
				98 x 5 mg	R/b	⊖	12,60 €
				30 x 10 mg	R/b	⊖	10,42 €
				100 x 10 mg	R/b	⊖	24,94 €

Clévidipine*CLEVIPREX (Chiesi)*

clévidipine émuls. perf. i.v. [flac.] 10 x 25 mg/50 ml	U.H.	[1.696 €]
--	------	-----------

Félodipine

Posol.
hypertension et angor
5 à 10 mg p.j. en 1 prise

FELODIPINE EG (Eurogenerics)

félodipine compr. lib. prol. Retard		
28 x 5 mg	R/b ⊖	7,90 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	16,50 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	11,19 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	23,47 €

FELODIPINE SANDOZ (Sandoz)

félodipine compr. lib. prol.		
30 x 5 mg	R/b ⊖	7,79 €
100 x 5 mg	R/b ⊖	16,71 €
30 x 10 mg	R/b ⊖	11,08 €
100 x 10 mg	R/b ⊖	23,81 €

PLENDIL (AstraZeneca)

félodipine compr. lib. prol. Retard		
28 x 5 mg	R/b ⊖	9,85 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	14,09 €

Isradipine

Posol.
hypertension
5 mg p.j. en 1 (lib. prolongée) à 2
prises

LOMIR (Daiichi Sankyo) Ⓞ

isradipine gél. lib. prol. Retard		
30 x 5 mg	R/b ⊖	19,64 €

Lercanidipine

Posol.
hypertension
10 à 20 mg p.j. en 1 prise

LERCANIDIPINE ACTAVIS (Aurobindo) Ⓞ

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)		
28 x 10 mg	R/b ⊖	10,58 €
28 x 20 mg	R/b ⊖	15,45 €

LERCANIDIPINE EG (Eurogenerics) Ⓞ

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)		
28 x 10 mg	R/b ⊖	10,43 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	17,02 €
28 x 20 mg	R/b ⊖	15,01 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	21,28 €

LERCANIDIPINE TEVA (Teva) Ⓞ

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)		
98 x 10 mg	R/b ⊖	18,24 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	24,67 €

LERCANIDIPIN SANDOZ (Sandoz) Ⓞ

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)		
28 x 10 mg	R/b ⊖	10,43 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	15,58 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	18,95 €
56 x 20 mg	R/b ⊖	21,19 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	24,67 €

ZANIDIP (Zambon) Ⓞ

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)		
28 x 10 mg	R/b ⊖	10,61 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	16,06 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	23,70 €
28 x 20 mg	R/b ⊖	15,45 €
56 x 20 mg	R/b ⊖	21,98 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	31,65 €

ZANIDIP (PI-Pharma) Ⓞ

lercanidipine, chlorhydrate compr. pellic. (séc.)		
56 x 10 mg	R/b ⊖	16,06 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	23,70 €
56 x 20 mg	R/b ⊖	21,98 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	31,65 €

(importation parallèle)

Nicardipine*NICARDIPINE AGUETTANT (Aguettant) ▽ Ⓞ*

nicardipine, chlorhydrate sol. perf. i.v. [amp.]		
10 x 10 mg/10 ml	U.H.	[10 €]

RYDENE (Astellas) Ⓞ

nicardipine, chlorhydrate sol. perf. i.v. [amp.]		
10 x 5 mg/5 ml	U.H.	[24 €]

Nifédipine

Posol.
hypertension et angor
30 à 60 mg p.j. en 1 à 2 prises pour
lib. prolongée, en 1 prise pour Oros®

ADALAT (Bayer)

nifédipine compr. lib. prol. Oros		
28 x 30 mg	R/b ⊖	12,77 €
56 x 60 mg	R/b ⊖	29,04 €

ADALAT (PI-Pharma)

nifédipine compr. lib. prol. Oros		
28 x 30 mg	R/b ⊖	12,77 €
56 x 60 mg	R/b ⊖	28,29 €

(importation parallèle)

HYPAN (Takeda)

nifédipine compr. lib. prol.		
56 x 40 mg	R/b ⊖	20,13 €

NIFEDIPINE EG (Eurogenerics)

nifédipine		
compr. lib. prol. Retard	R/b ⊖	11,14 €
28 x 30 mg	R/b ⊖	22,90 €
98 x 30 mg	R/b ⊖	24,60 €
56 x 60 mg	R/b ⊖	38,16 €
98 x 60 mg	R/b ⊖	

Nimodipine**NIMOTOP (Bayer) ⓈⓈ**

nimodipine		
compr.	R/b! ○	20,37 €
50 x 30 mg		
sol. perf./instill. i.v./i.cistern. [flac.]		
1 x 50 ml 0,2 mg/1 ml U.H.		[10 €]
(prévention en cas d'hémorragies subarachnoïdiennes)		

1.6.2. VÉRAPAMIL

<i>Posol.</i>
angor
320 à 360 mg p.j. en 3 à 4 prises (ou en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)
arythmie
120 à 480 mg p.j. en 3 à 4 prises (ou en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)
hypertension
240 à 480 mg p.j. en 2 à 3 prises (ou en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)

ISOPTINE (Mylan EPD)

vérapamil, chlorhydrate		
compr. pellic.		
50 x 40 mg	R/b ○	6,36 €
50 x 80 mg	R/b ○	7,41 €
50 x 120 mg	R/b ○	8,14 €
(les ampoules i.v. ont été retirées du marché)		

LODIXAL (Mylan EPD)

vérapamil, chlorhydrate		
compr. lib. prol. (séc.)		
30 x 240 mg	R/b ○	8,84 €

1.6.3. DILTIAZEM

<i>Posol.</i>
angor
180 à 360 mg p.j. en 3 prises ou
200 à 300 mg (lib. prolongée) p.j. en
1 prise
hypertension
200 à 300 mg (lib. prolongée) p.j. en
1 prise

DILTIAZEM EG (Eurogenerics) ⓈⓈ

diltiazem, chlorhydrate		
gél. lib. prol.		
30 x 200 mg	R/b ⊖	11,68 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	23,37 €
30 x 300 mg	R/b ⊖	13,33 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	27,27 €

DILTIAZEM SANDOZ (Sandoz) ⓈⓈ

diltiazem, chlorhydrate		
gél. lib. prol.		
28 x 200 mg	R/b ⊖	11,18 €
98 x 200 mg	R/b ⊖	22,97 €
28 x 300 mg	R/b ⊖	12,73 €
98 x 300 mg	R/b ⊖	26,82 €

PROGOR (SMB) ⓈⓈ

diltiazem, chlorhydrate		
gél. lib. prol.		
28 x 120 mg	R/b ⊖	8,65 €
28 x 180 mg	R/b ⊖	10,34 €
56 x 180 mg	R/b ⊖	12,15 €
28 x 240 mg	R/b ⊖	11,55 €
56 x 240 mg	R/b ⊖	15,76 €
28 x 300 mg	R/b ⊖	12,21 €
56 x 300 mg	R/b ⊖	17,12 €
28 x 360 mg	R/b ⊖	13,17 €

TILDIEM (Sanofi Belgium) ⓈⓈ

diltiazem, chlorhydrate		
compr.		
100 x 60 mg	R/b ○	11,47 €
gél. lib. prol. Retard		
28 x 200 mg	R/b ○	13,98 €
28 x 300 mg	R/b ○	15,92 €

1.7. Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine

Les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et les sartans (antagonistes de l'angiotensine II) inhibent à différents niveaux le système rénine-angiotensine (SRA), ce qui entraîne une vasodilatation artérielle, artériolaire et veineuse et une baisse de la pression artérielle. Pour certains effets, la diminution de l'hyperplasie des cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques serait aussi importante. L'inhibiteur de la rénine aliskirène a été retiré du marché en 2017.

1.7.1. IECA

Les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) inhibent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II active.

Positionnement

– *Hypertension (voir 1.1.)*: les IECA diminuent la morbidité et la mortalité liées à l'hypertension; ils sont surtout indiqués dans l'hypertension associée à d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, l'infarctus aigu du myocarde et les néphropathies avec micro- ou macroalbuminurie (diabétique ou non diabétique) [voir *Folia d'avril 2004 et Folia de mars 2014*].

– *Insuffisance cardiaque (voir 1.3.)*: les IECA ont un effet favorable sur la morbidité et la mortalité. Ils sont prescrits dans cette indication en association à des diurétiques, des β -bloquants et parfois aussi un antagoniste de l'aldostérone.

– *Infarctus aigu du myocarde*: sauf contre-indication, un traitement par un IECA sera instauré à partir de 24 heures après l'infarctus dans le but de prévenir le remodelage du ventricule gauche; après 6 semaines à 3 mois, le patient devra être à nouveau évalué, et en présence de signes de dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque, le traitement par IECA sera poursuivi.

– *Néphropathie*: ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale, surtout en présence d'une protéinurie chez les diabétiques; pour certains IECA, également dans la néphropathie non diabétique.

– Avec certains IECA, un léger effet cardioprotecteur additionnel est possible chez les patients avec un risque cardiovasculaire élevé déjà traités par un antiagrégant, un β -bloquant et/ou un hypolipémiant.

– L'association d'un IECA et d'un sartan est à déconseiller [voir *Folia de septembre 2013*].

Indications (synthèse du RCP)

– Il existe des études cliniques à l'appui des indications et des posologies mentionnées dans les RCP des différentes molécules, mais il n'est pas clair dans quelle mesure les IECA présentent entre eux des différences cliniquement significatives.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique.
- Hyperkaliémie.
- Fosinopril: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Toux (parfois seulement après plusieurs mois de traitement).
- Hypotension après administration de la première dose d'un IECA, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (déplétion volémique due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), et ce surtout dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas de déplétion volémique prononcée ou de déshydratation.
- Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie.
- Eruption cutanée, troubles du goût: surtout avec le captopril.
- Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée).
- Oedème angio-neurotique (ne survient parfois qu'après plusieurs mois de traitement, et plus fréquemment chez les patients noirs et les patients avec des antécédents d'oedème angio-neurotique non lié à la prise d'IECA).

Grossesse et allaitement

- Voir 1.1. et *Folia de février 2012*.
- **Les IECA sont contre-indiqués pendant toute la durée de la gros-**

sesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).

Interactions

– Voir 1.1.

– Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques (également des sels diététiques), des diurétiques d'épargne potassique, des sartans, du triméthoprim (co-trimoxazole), des héparines ou des AINS; ce risque est surtout élevé en présence d'une insuffisance rénale (voir Intro. 6.2.7.).

– Détérioration de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose des artères rénales ou d'hypovolémie et certainement en cas de traitement concomitant par un IECA + un AINS + un diurétique.

– Suspicion d'un risque accru d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques.

– Augmentation de la lithémie.

Précautions particulières

– Débuter avec de faibles doses et augmenter celles-ci progressivement, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale.

– Vu le risque d'hypotension lors de la première dose chez les patients en déplétion volémique, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées (voir rubrique «Effets indésirables»), il est recommandé dans ce cas de débuter le traitement par une très faible dose (p.ex. 1/4) de l'IECA et de l'augmenter progressivement.

– Débuter prudemment en cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée, étant donné qu'il existe un risque élevé de sténose des artères rénales chez ces patients.

– La prudence s'impose en cas d'antécédents d'angioedème.

– Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant l'instauration du traitement et environ deux semaines plus tard.

Posologie

– La posologie mentionnée indique quelle est la dose de départ en général, et jusqu'où elle peut ensuite être augmentée.

– Dans l'hypertension réno-vasculaire et lorsque le patient est déjà sous diurétiques ou régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.

Captopril

Posol.
hypertension
25 mg, éventuellement jusqu'à 100 mg p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque
12,5 à 37,5 mg, éventuellement jusqu'à 150 mg p.j. en 2 à 3 prises
infarctus du myocarde (en prévention du remodelage)
6,25 mg, éventuellement jusqu'à 150 mg p.j. en 3 prises
néphropathie diabétique
50 à 75 mg p.j. en plusieurs prises

CAPTOPRIL EG (Eurogenerics)

captopril			
compr. (séc.)			
60 x 25 mg	R/b	⊖	7,60 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,46 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	12,73 €

CAPTOPRIL MYLAN (Mylan)

captopril			
compr. (séc.)			
100 x 25 mg	R/b	⊖	14,84 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	20,75 €

CAPTOPRIL SANDOZ (Sandoz)

captopril			
compr. (séc. en 4)			
60 x 25 mg	R/b	⊖	7,32 €
90 x 25 mg	R/b	⊖	14,48 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	8,98 €
90 x 50 mg	R/b	⊖	20,71 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	11,93 €
90 x 100 mg	R/b	⊖	34,46 €

Cilazapril

Posol.
hypertension
1,25 mg, éventuellement jusqu'à 5 mg p.j. en 1 prise

INHIBACE (Roche)

cilazapril			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 5 mg	R/b	○	17,57 €

Énalapril

Posol.
hypertension
5 mg, éventuellement jusqu'à 20 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
2,5 mg, éventuellement jusqu'à 20 mg p.j. en 1 à 2 prises

ENALAPRIL EG (Eurogenerics)

énalapril, maléate			
compr. (séc.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	6,32 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	9,78 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	10,46 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	14,91 €

ENALAPRIL SANDOZ (Sandoz)

énalapril, maléate			
compr. (séc.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	6,25 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	11,10 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	14,91 €

RENITEC (MSD) 

énalapril, maléate compr. (séc.) 98 x 20 mg	R/b	⊖	20,00 €
---	-----	---	---------

Fosinopril

Posol.
hypertension
20 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
10 mg, éventuellement jusqu'à 40 mg
p.j. en 1 prise

FOSINIL (PharmaSwiss) 

fosinopril, sodium compr. (séc.) 28 x 20 mg	R/b	⊖	21,93 €
---	-----	---	---------

Lisinopril

Posol.
hypertension
10 mg, éventuellement jusqu'à 40 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
2,5 mg, éventuellement jusqu'à 20 mg
p.j. en 1 prise
infarctus du myocarde (en prévention du remodelage)
5 mg, éventuellement jusqu'à 10 mg
p.j. en 1 prise
néphropathie chez les patients hyper-
tendus diabétiques de type 2
10 mg, éventuellement jusqu'à 20 mg
p.j. en 1 prise

LISINOPRIL EG (Eurogenerics) 

lisinopril compr. (séc.) 28 x 5 mg	R/b	⊖	5,67 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	7,78 €
compr. (séc. en 4) 28 x 20 mg	R/b	⊖	10,77 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	16,10 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	22,67 €

LISINOPRIL EG (PI-Pharma) 

lisinopril compr. (séc. en 4) 56 x 20 mg	R/b	⊖	16,10 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	22,67 €
(importation parallèle)			

LISINOPRIL MYLAN (Mylan) 

lisinopril compr. (séc.) 50 x 20 mg	R/b	⊖	13,86 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	22,61 €

LISINOPRIL SANDOZ (Sandoz) 

lisinopril compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/b	⊖	5,73 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	7,47 €
30 x 20 mg	R/b	⊖	10,56 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	15,42 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	21,86 €

LISINOPRIL TEVA (Teva) 

lisinopril compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/b	⊖	5,66 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	21,86 €

ZESTRIL (AstraZeneca) 

lisinopril compr. (séc.) 28 x 5 mg	R/b	⊖	7,04 €
compr. 28 x 20 mg	R/b	⊖	12,38 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	19,77 €

ZESTRIL (PI-Pharma) 

lisinopril compr. 56 x 20 mg	R/b	⊖	19,01 €
(importation parallèle)			

Périndopril

Posol.
(exprimée en périndopril tert-butylamine)
hypertension
4 mg, éventuellement jusqu'à 8 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
2 mg, éventuellement jusqu'à 4 mg
p.j. en 1 prise
après infarctus du myocarde ou revas-
cularisation
4 mg, éventuellement jusqu'à 8 mg
p.j. en 1 prise

COVERSYL (Servier) 

périndopril, arginine compr. pellic. (séc.) 30 x 5 mg	R/b	⊖	12,31 €
90 x 5 mg	R/b	⊖	23,32 €
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
compr. pellic. 60 x 10 mg	R/b	⊖	30,79 €
90 x 10 mg	R/b	⊖	39,94 €
(éq. tert-butylamine 8 mg)			

COVERSYL (Impexco) 

périndopril, arginine compr. pellic. 60 x 10 mg	R/b	⊖	30,67 €
90 x 10 mg	R/b	⊖	39,78 €
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
(importation parallèle)			

COVERSYL (PI-Pharma) 

périndopril, arginine compr. pellic. 60 x 10 mg	R/b	⊖	30,67 €
90 x 10 mg	R/b	⊖	39,78 €
(éq. tert-butylamine 8 mg)			
(importation parallèle)			

PERINDOPRIL KRKA (KRKA) 

périndopril, tert-butylamine compr. (séc.) 30 x 4 mg	R/b	⊖	10,25 €
90 x 4 mg	R/b	⊖	18,54 €
90 x 8 mg	R/b	⊖	30,78 €

PERINDOPRIL SANDOZ (Sandoz) 

périndopril, tert-butylamine			
compr. (séc.)			
30 x 4 mg	R/b Θ	10,37 €	
60 x 4 mg	R/b Θ	15,50 €	
100 x 4 mg	R/b Θ	23,72 €	
compr.			
60 x 8 mg	R/b Θ	28,24 €	
90 x 8 mg	R/b Θ	34,69 €	

PERINDOPRIL SERVIER (Servier) 

périndopril, tert-butylamine			
compr. (séc.)			
100 x 4 mg	U.H.	[18 €]	
compr.			
100 x 8 mg	U.H.	[38 €]	

PERINDOPRIL TEVA (Teva) 

périndopril, tosilate			
compr. pellic.			
30 x 2,5 mg	R/b Θ	8,41 €	
(éq. tert-butylamine 2 mg)			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 5 mg	R/b Θ	10,91 €	
90 x 5 mg	R/b Θ	21,93 €	
(éq. tert-butylamine 4 mg)			
compr. pellic.			
30 x 10 mg	R/b Θ	16,50 €	
90 x 10 mg	R/b Θ	37,83 €	
(éq. tert-butylamine 8 mg)			

Quinapril

Posol.
hypertension
10 mg, éventuellement jusqu'à 40 mg
p.j. en 1 à 2 prises
insuffisance cardiaque
5 mg, éventuellement jusqu'à 40 mg
p.j. en 1 à 2 prises

ACCUPRIL (Pfizer) 

quinapril (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b Θ	10,68 €	
compr. pellic.			
56 x 40 mg	R/b Θ	24,88 €	

QUINAPRIL EG (Eurogenerics) 

quinapril (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
98 x 40 mg	R/b Θ	40,11 €	

Ramipril

Posol.
hypertension
2,5 mg, éventuellement jusqu'à 10 mg
p.j. en 1 prise
infarctus du myocarde (en prévention du remodelage)
5 mg, éventuellement jusqu'à 10 mg
p.j. en 2 prises
prév. sec. chez des patients avec des facteurs de risque cardio-vasculaire
2,5 mg, éventuellement jusqu'à 10 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
1,25 mg, éventuellement jusqu'à max.
10 mg p.j. en 2 prises
néphropathie diabétique et non diabétique
1,25 mg, éventuellement jusqu'à 5 mg
p.j. en 1 prise

RAMIPRIL EG (Eurogenerics) 

ramipril			
compr. (séc.)			
28 x 2,5 mg	R/b Θ	8,66 €	
28 x 5 mg	R/b Θ	11,89 €	
56 x 5 mg	R/b Θ	13,29 €	
98 x 5 mg	R/b Θ	23,62 €	
28 x 10 mg	R/b Θ	17,76 €	
56 x 10 mg	R/b Θ	21,66 €	
98 x 10 mg	R/b Θ	39,27 €	

RAMIPRIL EG (Impexco) 

ramipril			
compr. (séc.)			
98 x 5 mg	R/b Θ	22,22 €	
98 x 10 mg	R/b Θ	36,59 €	
(importation parallèle)			

RAMIPRIL KRKA (KRKA) 

ramipril			
compr. (séc.)			
28 x 2,5 mg	R/b Θ	8,71 €	
100 x 2,5 mg	R/b Θ	13,44 €	
28 x 5 mg	R/b Θ	11,94 €	
100 x 5 mg	R/b Θ	23,97 €	
28 x 10 mg	R/b Θ	17,90 €	
100 x 10 mg	R/b Θ	39,94 €	

RAMIPRIL SANDOZ (Sandoz) 

ramipril			
compr. (séc.)			
28 x 2,5 mg	R/b Θ	8,71 €	
56 x 2,5 mg	R/b Θ	11,10 €	
98 x 2,5 mg	R/b Θ	13,27 €	
28 x 5 mg	R/b Θ	11,94 €	
56 x 5 mg	R/b Θ	13,27 €	
98 x 5 mg	R/b Θ	23,60 €	
56 x 10 mg	R/b Θ	21,62 €	
98 x 10 mg	R/b Θ	39,26 €	

TRITACE (Sanofi Belgium) 

ramipril			
compr. (séc.)			
28 x 2,5 mg	R/b Θ	8,71 €	
28 x 5 mg	R/b Θ	11,94 €	
56 x 5 mg	R/b Θ	17,50 €	
28 x 10 mg	R/b Θ	17,90 €	
56 x 10 mg	R/b Θ	27,14 €	

TRITACE (PI-Pharma) 

ramipril			
compr. (séc.)			
56 x 5 mg	R/b Θ	17,50 €	
56 x 10 mg	R/b Θ	27,14 €	
(importation parallèle)			

Zofénopril

Posol.
hypertension
15 mg, éventuellement jusqu'à 60 mg
p.j. en 1 à 2 prises
après infarctus du myocarde
15 mg, éventuellement jusqu'à 60 mg
p.j. en 2 prises

ZOPRANOL (Menarini) 

zofénopril, calcium
compr. pellic. (séc.)
28 x 15 mg R/ 12,71 €

1.7.2. SARTANS

Les sartans sont des antagonistes de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT₁ de l'angiotensine. Leurs effets hémodynamiques sont comparables à ceux des IECA.

Positionnement

– Dans la plupart des indications, les sartans sont aussi efficaces que les IECA, mais les preuves d'efficacité des IECA sont plus fortes. Les sartans peuvent être utilisés lorsqu'un IECA est indiqué (voir 1.7.1.), mais que celui-ci provoque par ex. de la toux.

– Ils sont aussi utilisés en cas de néphropathie, surtout chez les patients diabétiques de type 2, mais les IECA restent ici le premier choix.

– L'association d'un sartan à un IECA est déconseillée [voir Folia de septembre 2013].

– L'utilisation du complexe sacubitril/valsartan dans l'insuffisance cardiaque est discutée en 1.3.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Il existe des études cliniques à l'appui des indications mentionnées dans le RCP des différentes molécules mais il n'est pas clair dans quelle mesure les sartans présentent entre eux des différences cliniquement significatives.

Contre-indications

– Celles des IECA, entre autres **grossesse**.

Effets indésirables et précautions particulières

– Voir 1.1.
– Ceux des IECA (voir 1.7.1.), à l'exception de la toux qui est plus rare.
– Olmésartan: aussi entéropathie sévère [voir Folia de février 2014].

Grossesse et allaitement

– Voir 1.1. et Folia de février 2012.

– Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus).

Interactions

– Celles des IECA (voir 1.7.1.).
– L'irbésartan et le losartan sont des substrats du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Posologie

– La posologie mentionnée ci-dessous indique quelle est la dose de départ en général, et jusqu'où elle peut ensuite être augmentée.

– Dans l'hypertension réno-vasculaire et lorsque le patient est déjà sous diurétiques ou régime hyposodé, la posologie initiale est plus faible.

– Pour le candésartan, le losartan, le telmisartan et le valsartan, la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

Candésartan

Posol.
hypertension
8 mg, éventuellement jusqu'à 16 mg
p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
4 mg, éventuellement jusqu'à 32 mg
p.j. en 1 prise

ATACAND (AstraZeneca) 

candésartan, cilixétil compr. (séc.)		
28 x 8 mg	R/b <u>Q</u>	14,63 €
98 x 8 mg	R/b <u>Q</u>	27,14 €
28 x 16 mg	R/b <u>Q</u>	17,25 €
98 x 16 mg	R/b <u>Q</u>	30,50 €
98 x 32 mg	R/	47,36 €

CANDESARTAN EG (Eurogenerics) 

candésartan, cilixétil compr. (séc.)		
28 x 8 mg	R/b <u>⊖</u>	12,54 €
98 x 8 mg	R/b <u>⊖</u>	20,45 €
28 x 16 mg	R/b <u>⊖</u>	13,90 €
98 x 16 mg	R/b <u>⊖</u>	24,44 €
98 x 32 mg	R/b <u>⊖</u>	29,71 €

CANDESARTAN KRKA (KRKA) 

candésartan, cilixétil compr. (séc.)		
28 x 8 mg	R/b <u>⊖</u>	12,52 €
98 x 8 mg	R/b <u>⊖</u>	20,38 €
28 x 16 mg	R/b <u>⊖</u>	13,90 €
98 x 16 mg	R/b <u>⊖</u>	24,39 €
98 x 32 mg	R/b <u>⊖</u>	29,67 €

CANDESARTAN SANDOZ (Sandoz) 

candésartan, cilexétel			
compr. (séc.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	12,52 €
56 x 8 mg	R/b	⊖	17,89 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	20,43 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	13,90 €
56 x 16 mg	R/b	⊖	21,09 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	24,42 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	29,70 €

CANDESARTAN TEVA (Teva) 

candésartan, cilexétel			
compr. (séc.)			
98 x 8 mg	R/b	⊖	20,38 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	24,39 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	29,67 €

Éprosartan

Posol.
hypertension
600 mg p.j. en 1 prise

TEVETEN (Mylan EPD) 

éprosartan (mésilate)			
compr. pellic.			
98 x 600 mg	R/b	○	52,25 €

Irbésartan

Posol.
hypertension et néphropathie chez les patients hypertendus diabétiques de type 2
150 mg, éventuellement jusqu'à 300 mg p.j. en 1 prise

APROVEL (Sanofi Belgium)

irbésartan			
compr. pellic.			
28 x 75 mg	R/		29,87 €
28 x 150 mg	R/b	⊖	13,27 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	26,77 €

IRBESARTAN ACTAVIS (Aurobindo)

irbésartan			
compr. pellic.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	13,27 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	13,35 €

IRBESARTAN EG (Eurogenerics)

irbésartan			
compr. pellic.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	12,90 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	26,77 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	12,90 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	21,93 €

IRBESARTAN MYLAN (Mylan)

irbésartan			
compr.			
98 x 300 mg	R/b	⊖	23,85 €

IRBESARTAN SANDOZ (Sandoz)

irbésartan			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 75 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	26,77 €
28 x 150 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	26,77 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	24,91 €

IRBESARTAN TEVA (Teva)

irbésartan			
compr. pellic.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	11,96 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	23,75 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	11,96 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	23,75 €

Losartan

Posol.
hypertension et néphropathie chez les patients hypertendus diabétiques de type 2
50 mg, éventuellement jusqu'à 100 mg p.j. en 1 prise
insuffisance cardiaque
12,5 mg, éventuellement jusqu'à 50 mg p.j. en 1 prise

COZAAR (MSD)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,46 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	27,17 €
compr. pellic.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	27,17 €

COZAAR (Impexco)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,46 €
56 x 50 mg	R/b	⊖	20,97 €
(importation parallèle)			

COZAAR (PI-Pharma)

losartan, potassium			
compr. enr.			
98 x 50 mg	R/b	⊖	27,17 €
(importation parallèle)			

LOORTAN (MSD)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,13 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	27,17 €
compr. pellic.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	27,17 €

LOSARTAN APOTEX (Apotex)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	24,74 €
compr. pellic.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	24,74 €

LOSARTAN EG (Eurogenerics)

losartan (potassium)			
compr. pellic. (séc. en 4)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,46 €
56 x 50 mg	R/b	⊖	19,43 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,87 €
compr. pellic. (séc.)			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,87 €

LOSARTAN KRKA (KRKA)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,46 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	24,89 €
compr. pellic.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	24,89 €

LOSARTAN MYLAN (Mylan)

losartan, potassium			
compr. pellic.			
98 x 50 mg	R/b	⊖	24,81 €
98 x 100 mg	R/b	⊖	24,81 €

LOSARTAN SANDOZ (Sandoz)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,11 €
56 x 50 mg	R/b	⊖	18,52 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	24,14 €
compr. pellic. (séc. en 4)			
98 x 100 mg	R/b	⊖	24,14 €

LOSARTAN TEVA (Teva)

losartan, potassium			
compr. pellic. (séc.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	21,93 €
98 x 100 mg	R/b	⊖	21,93 €

Olmésartan

Posol.
hypertension
10 mg, éventuellement jusqu'à 40 mg
p.j. en 1 prise

BELSAR (Menarini) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	15,51 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	17,42 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	34,86 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	20,17 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	40,33 €

OLMESARTAN EG (Eurogenerics) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,90 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	31,59 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	32,36 €

OLMESARTAN KRKA (KRKA) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	32,36 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	31,59 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	32,36 €

OLMESARTAN SANDOZ (Sandoz) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	32,36 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	32,36 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	32,36 €

OLMESARTAN TEVA (Teva) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,79 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	31,09 €
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,79 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	31,09 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,79 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,09 €

OLMETEC (Daiichi Sankyo) 

olmésartan, médoxomil			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	15,51 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	17,42 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	34,86 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	20,17 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	40,33 €

Telmisartan

Posol.
hypertension
40 mg, éventuellement jusqu'à 80 mg
p.j. en 1 prise
prév. sec. chez les patients avec un
risque cardio-vasculaire élevé
80 mg p.j. en 1 prise

KINZALMONO (Bayer) 

telmisartan			
compr.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	17,34 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	37,38 €

MICARDIS (Boehringer Ingelheim) 

telmisartan			
compr.			
28 x 20 mg	R/		16,93 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,90 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,90 €
56 x 80 mg	R/b	⊖	21,23 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	32,36 €

TELMISARTAN ACTAVIS (Actavis) 

telmisartan			
compr. (séc.)			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
compr.			
28 x 80 mg	R/b	⊖	14,07 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,75 €

TELMISARTAN EG (Eurogenerics) 

telmisartan			
compr. pellic.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,55 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,10 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,89 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,75 €

TELMISARTAN MYLAN (Mylan) 

telmisartan			
compr.			
98 x 80 mg	R/b	⊖	32,10 €

TELMISARTAN SANDOZ (Sandoz) 

telmisartan			
compr.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,13 €
compr. (séc.)			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,54 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,08 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	14,13 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	31,03 €

TELMISARTAN TEVA (Teva) 

telmisartan			
compr.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,03 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	14,13 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	31,03 €

Valsartan

Posol.
hypertension
80 mg, éventuellement jusqu'à 320 mg p.j. en 1 prise
après infarctus du myocarde
40 mg, éventuellement jusqu'à 320 mg p.j. en 2 prises
insuffisance cardiaque
80 mg, éventuellement jusqu'à 320 mg p.j. en 2 prises

BESPRES (Teva)

valsartan
compr. pellic. (séc.)
98 x 80 mg R/b ⊖ 23,85 €
98 x 160 mg R/b ⊖ 25,47 €
98 x 320 mg R/b ⊖ 27,80 €

DIOVANE (Novartis Pharma)

valsartan
compr. pellic. (séc.)
28 x 80 mg R/b ⊖ 12,50 €
56 x 80 mg R/b ⊖ 17,28 €
28 x 160 mg R/b ⊖ 17,34 €
56 x 160 mg R/b ⊖ 21,24 €
98 x 160 mg R/b ⊖ 26,01 €
98 x 320 mg R/b ⊖ 34,37 €
sirop sol.
160 ml 3 mg/1 ml R/ 14,65 €

DIOVANE (PI-Pharma)

valsartan
compr. pellic. (séc.)
56 x 160 mg R/b ⊖ 21,24 €
98 x 160 mg R/b ⊖ 25,97 €
(importation parallèle)

VALSARTAN APOTEX (Apotex)

valsartan
compr. pellic.
98 x 160 mg R/b ⊖ 24,35 €

VALSARTAN EG (Eurogenerics)

valsartan
compr. pellic. (séc.)
98 x 80 mg R/b ⊖ 22,90 €
98 x 160 mg R/b ⊖ 24,39 €
98 x 320 mg R/b ⊖ 27,27 €

VALSARTAN KRKA (KRKA)

valsartan
compr. pellic. (séc.)
28 x 80 mg R/b ⊖ 12,15 €
98 x 80 mg R/b ⊖ 22,82 €
28 x 160 mg R/b ⊖ 13,70 €
98 x 160 mg R/b ⊖ 24,35 €
98 x 320 mg R/b ⊖ 27,19 €

VALSARTAN MYLAN (Mylan)

valsartan
compr. pellic. (séc.)
28 x 80 mg R/b ⊖ 12,61 €
98 x 80 mg R/b ⊖ 23,85 €
28 x 160 mg R/b ⊖ 14,07 €
98 x 160 mg R/b ⊖ 25,82 €
compr. pellic.
28 x 320 mg R/b ⊖ 11,54 €
98 x 320 mg R/b ⊖ 28,22 €

VALSARTAN SANDOZ (Sandoz)

valsartan
compr. pellic. (séc.)
28 x 80 mg R/b ⊖ 12,15 €
56 x 80 mg R/b ⊖ 17,25 €
98 x 80 mg R/b ⊖ 22,89 €
28 x 160 mg R/b ⊖ 13,70 €
56 x 160 mg R/b ⊖ 21,24 €
98 x 160 mg R/b ⊖ 25,82 €
28 x 320 mg R/b ⊖ 11,70 €
98 x 320 mg R/b ⊖ 27,26 €

1.8. Antiarythmiques

Positionnement

– La plupart des arythmies ne doivent être traitées que lorsqu'elles occasionnent des perturbations hémodynamiques ou qu'elles soient jugées gênantes. Avec divers antiarythmiques, une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients coronariens dans des études à long terme.

– L'ablation semble être surtout une option thérapeutique pour le traitement des patients plus jeunes atteints de fibrillation auriculaire persistante.

– Arythmies supraventriculaires

- L'utilisation des antiarythmiques se limite le plus souvent au traitement de la fibrillation auriculaire et des arythmies supraventriculaires symptomatiques, le but principal étant d'interrompre les épisodes aigus de tachyarythmies supraventriculaires (tachycardie par réentrée) avec l'adénosine ou éventuellement le vérapamil en injection intraveineuse (sous monitoring).

- Pour le traitement de la fibrillation auriculaire, voir la Fiche de transparence «Fibrillation auriculaire» et Folia de décembre 2012. Deux approches sont possibles. Dans l'approche *rate-control* visant à ralentir la fréquence ventriculaire (sans remise en rythme sinusal), on utilise les β -bloquants et les antagonistes du calcium non-dihydropyridines ainsi que la digoxine qui est toutefois moins efficace. Dans l'approche *rhythm-control*, on tente la remise en rythme sinusal par cardioversion électrique ou médicamenteuse, suivie d'un traitement d'entretien antiarythmique, l'amiodarone étant le plus efficace pour maintenir le rythme sinusal. Le contrôle du rythme n'offre pas de bénéfice dans la plupart des cas, mais il est toutefois indiqué lorsque le patient est gêné par la fibrillation auriculaire (palpitations, insuffisance cardiaque, ...). Presque tous les patients atteints de fibrillation auriculaire doivent également prendre des anticoagulants: les antagonistes de la vitamine K et les anticoagulants oraux directs (AOD) sont utilisés dans cette indication (voir 2.1.2.).

- Chez les patients ayant des épisodes symptomatiques peu fréquents de fibrillation auriculaire paroxystique sans pathologie cardiaque sous-jacente, la prise orale unique d'un antiarythmique (p.ex. flécaïnide, propafénone) au moment de l'accès est souvent efficace; cela permet souvent d'éviter une prise en charge en urgence et l'hospitalisation. Le patient doit toutefois, lors d'un épisode antérieur, avoir été traité avec succès par le même médicament par voie orale (*pill in the pocket approach*) [voir Folia de septembre 2007].

- La prise en charge médicamenteuse du flutter auriculaire est comparable à celle de la fibrillation auriculaire. Les antiarythmiques sont souvent moins efficaces dans le flutter auriculaire et les preuves quant à l'ablation sont nombreuses.

- Les extrasystoles auriculaires isolées ne nécessitent généralement pas de traitement.

– Arythmies ventriculaires

- En cas d'arythmies ventriculaires pouvant être fatales, telle la tachycardie ventriculaire, les antiarythmiques sont moins efficaces qu'un défibrillateur implantable. Chez les patients porteurs d'un défibrillateur, des antiarythmiques peuvent être associés pour réduire, voire éviter le nombre d'interventions du défibrillateur.

- Les extrasystoles ventriculaires asymptomatiques ne nécessitent généralement pas de traitement antiarythmique, à moins qu'elles portent atteinte à la fonction cardiaque.

Contre-indications

– Insuffisance cardiaque et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire pour la plupart des antiarythmiques.

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse), en particulier pour l'amiodarone, la cibenzoline, le disopyramide, la flécaïnide, la quinidine, le sotalol et le vernakalant.

Effets indésirables

– Les antiarythmiques ont souvent une marge thérapeutique-toxique étroite.

– Effets pro-arythmiques avec risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, surtout avec la cibenzoline, le disopyramide, le flécaïnide, la quinidine, le sotalol et le vernakalant; l'amiodarone provoque fréquemment des allonge-

ments de l'intervalle QT mais rarement des torsades de pointes. Pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir *Intro.6.2.2.*

– Effet inotrope et dromotrope négatif pour beaucoup d'antiarythmiques (moins avec l'amiodarone).

– Élévation du seuil de stimulation des pacemakers, avec risque de perte de capture (où le stimulus induit par le pacemaker n'est plus suivi par une contraction du myocarde), avec la plupart des antiarythmiques.

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables cardiaques en cas d'association de plusieurs antiarythmiques, et en cas d'association d'antiarythmiques à d'autres médicaments ralentissant leur métabolisme ou ayant un impact négatif sur la fonction cardiaque.

– Amiodarone, cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, quinidine, sotalol et vernakalant: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

– La posologie et le choix de l'antiarythmique dépendent de la nature de l'arythmie, de la fonction cardiaque et parfois de la fonction hépatique ou rénale.

– L'hypokaliémie et d'autres troubles électrolytiques peuvent renforcer l'effet arythmogène des antiarythmiques.

– Étant donné la marge thérapeutique-toxique étroite de la plupart des antiarythmiques, un suivi rigoureux, p.ex. électrocardiographique, est nécessaire. Pour certains antiarythmiques, la détermination des taux plasmatiques peut être utile.

1.8.1. ANTIARYTHMIQUES DANS LES ARYTHMIES SUPRA-VENTRICULAIRES

– Concernant la fibrillation auriculaire, voir 1.8.

– L'adénosine entraîne un bloc auriculo-ventriculaire de courte durée (quelques secondes); le vernakalant prolonge la période réfractaire auriculaire. Le vérapamil en intraveineux peut aussi être utilisé (voir 1.6.) mais la forme intraveineuse n'est plus disponible en Belgique.

1.8.1.1. Adénosine

Positionnement

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

– Prise en charge aiguë de certaines tachycardies supraventriculaires, entre autres tachycardies par réentrée jonctionnelle (en injection intraveineuse rapide et sous monitoring strict).

– Diagnostic différentiel de certains troubles du rythme.

Contre-indications

– Asthme.

– Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

– Arythmie supraventriculaire en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White.

– Maladie du nœud sinusal.

– Hypotension sévère, insuffisance cardiaque décompensée.

Effets indésirables

– Une bradycardie sinusale, une asystolie et des torsades de pointes avec fibrillation ventriculaire peuvent survenir lors du passage en rythme sinusal.

– Bouffées de chaleur, douleurs thoraciques, dyspnée, bronchospasme.

Interactions

– Voir 1.8.

– Augmentation de l'effet de l'adénosine lors de l'utilisation du dipyridamole: une diminution de la dose d'adénosine s'impose.

– Diminution de l'effet de l'adénosine en cas d'association à la théophylline ou la caféine.

Précautions particulières

– En raison du risque de fibrillation ventriculaire, l'utilisation d'adénosine sans recours possible à une réanimation cardio-pulmonaire ne se justifie pas.

ADENOCOR (Sanofi Belgium)

adénosine
sol. inj. i.v. [amp.]
6 x 6 mg/2 ml

U.H.

[22 €]

1.8.1.2. Vernakalant**Positionnement**

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

– Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente (moins de 7 jours) en rythme sinusal (pour le *rhythm control*, c.-à-d. remise en rythme sinusal).

Contre-indications

– Voir 1.8.
 – Sténose aortique sévère.
 – Hypotension (pression artérielle systolique < 100 mmHg).
 – Syndrome coronarien aigu récent.
 – Allongement de l'intervalle QT (> 440 msec).
 – Administration d'autres antiarythmiques au cours des 4 dernières heures.

Effets indésirables

– Voir 1.8.
 – Bradycardie, hypotension.
 – Paresthésies.
 – **Lors du passage en rythme sinusal, une bradycardie sinusale, une asystolie et des torsades de pointes avec fibrillation ventriculaire peuvent survenir.**

Interactions

– Voir 1.8.

Précautions particulières

– En raison du risque élevé d'hypotension et de bradycardie, le vernakalant doit être administré sous monitoring cardiaque continu.

BRINAVESS (Cardiome) ▽

vernakalant, chlorhydrate
 sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
 1 x 500 mg/25 ml U.H. [413 €]

1.8.2. ANTIARYTHMIQUES DANS LES ARYTHMIES VENTRICULAIRES

Il s'agit de la lidocaïne et de la phénytoïne. La phénytoïne est parfois utilisée comme antiarythmique de deuxième choix, et est aussi utilisée comme antiépileptique (voir 10.7.2.5.). Ces antiarythmiques appartiennent à la classe IB selon la classification de Vaughan Williams.

1.8.2.1. Lidocaïne**Positionnement**

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

– Arythmies ventriculaires potentiellement fatales (p.ex. en cas d'ischémie myocardique, de chirurgie cardiaque) : en perfusion sous monitoring.

Contre-indications

– Voir 1.8.

Effets indésirables

– Voir 1.8.
 – Tremblements, excitation, convulsions.

Interactions

– Voir 1.8.
 – Augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne par des β -bloquants.

XYLOCARD (Aspen)

lidocaïne, chlorhydrate
 sol. inj. i.m./i.v. [amp.]
 5 x 100 mg/5 ml R/ 10,11 €

1.8.3. ANTIARYTHMIQUES DANS LES ARYTHMIES SUPRA-VENTRICULAIRES ET VENTRICULAIRES

Il s'agit de l'amiodarone, des β -bloquants (voir 1.5.), de la cibenzoline, du disopyramide, du flécaïnide, de la quinidine, de la propafénone et du sotalol.

La quinidine n'est plus guère utilisée, entre autres en raison des effets indésirables prononcés (réactions d'hypersensibilité, torsades de pointes, intoxication). Il n'existe actuellement pas de spécialité à base de quinidine en Belgique.

1.8.3.1. Amiodarone

L'amiodarone appartient à la classe III selon la classification de Vaughan Williams. L'amiodarone a une très longue demi-vie.

Positionnement

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

– Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récurrence. A utiliser en dernière option pour le *rate-control*.
 – Arythmies ventriculaires graves ou subjectivement mal tolérées.

Contre-indications

– Voir 1.8.
 – Troubles thyroïdiens.
 – **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, dysgueusie), surtout au début du traitement.
- Toxicité hépatique: élévation des transaminases au début du traitement, rarement atteinte hépatique aiguë allant jusqu'à l'insuffisance hépatique.
- Perturbations des tests thyroïdiens, hypo- et hyperthyroïdie (fréquent), thyrotoxicose (rare).
- Photosensibilité et pigmentation cutanée.
- Dépôts cornéens (réversibles et généralement asymptomatiques).
- Effets centraux (symptômes extrapyramidaux, troubles du sommeil, cauchemars).
- Atteinte pulmonaire (entre autres pneumopathie interstitielle, fibrose, pneumopathie allergique, pleurésie), polypneuropathie.
- Allongement de l'intervalle QT, mais rarement torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.), bradycardie.
- Administration intraveineuse: irritation de la veine.

Grossesse et allaitement

- **L'amiodarone est contre-indiquée pendant la grossesse et la période d'allaitement étant donné que chez le nouveau-né, des troubles thyroïdiens et une bradycardie sévère ont été rapportés. Vu l'élimination lente de l'amiodarone, le traitement doit être interrompu plusieurs mois avant la conception.**

Interactions

- Voir 1.8.
- L'amiodarone est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2D6, du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine, et une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des AOD.

Précautions particulières

- L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Il est recommandé de contrôler la fonction thyroïdienne (TSH et T₄ libre) et les tests hépatiques lors de l'instauration du traitement puis tous les 6 mois, et d'effectuer régulièrement un contrôle ophtalmologique.
- Protection de la peau contre les rayons UV.
- L'amiodarone est éliminée très lentement (en plusieurs mois) à l'arrêt du traitement. Il convient d'en tenir compte

pour les effets indésirables et les interactions.

Posol. per os: la première semaine jusqu'à 600 mg p.j. en 3 prises, la deuxième semaine 400 mg p.j. en 2 prises, ensuite 200 mg p.j. en 1 prise

AMIODARONE EG (Eurogenerics)

amiodarone, chlorhydrate compr. (séc.) 60 x 200 mg	R/b ⊖	9,87 €
--	-------	--------

CORDARONE (Sanofi Belgium)

amiodarone, chlorhydrate compr. (séc.) 20 x 200 mg	R/b ⊖	9,19 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	14,11 €
sol. inj./perf. i.v. [amp.] 6 x 150 mg/3 ml	U.H.	[3 €]

CORDARONE (PI-Pharma)

amiodarone, chlorhydrate compr. (séc.) 60 x 200 mg (importation parallèle)	R/b ⊖	14,11 €
---	-------	---------

1.8.3.2. Cibenzoline

La cibenzoline a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IA (ou IC) selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récurrence.
- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

- Voir 1.8.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Rare: vertiges, hypoglycémie.

Interactions

- Voir 1.8.

Posol. 260 à 390 mg p.j. en 2 à 3 prises

CIPRALAN (Continental Pharma) Ⓜ

cibenzoline (succinate) compr. pellic. (séc.) 100 x 130 mg	R/b ⊖	28,25 €
--	-------	---------

1.8.3.3. Disopyramide

Le disopyramide appartient à la classe IA selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.
- L'utilisation du disopyramide dans les arythmies ventriculaires n'est pas recommandée mais figure comme indication dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement surtout des troubles du rythme supraventriculaire entre autres *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récurrence dans la fibrillation auriculaire.

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Effets indésirables anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).
- Hypotension et syncope.
- Rare: hypoglycémie.

Interactions

- Voir 1.8.
- Le disopyramide est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Posol. 250 à 400 mg p.j. ou plus en 2 à 4 prises

RHYTHMODAN (Sanofi Belgium)

disopyramide gél.			
120 x 100 mg	R/b	○	14,30 €
disopyramide (phosphate) compr. lib. prol. (séc.) L.A.			
40 x 250 mg	R/b	○	14,50 €

1.8.3.4. Flécaïnide

Le flécaïnide a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IC selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

- Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d.

remise en rythme sinusal) et prévention d'une récurrence.

- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

- Voir 1.8.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Vertiges, troubles visuels.

Interactions

- Voir 1.8.
- Le flécaïnide est un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Ne pas utiliser pour les arythmies ventriculaires asymptomatiques ou peu symptomatiques après un infarctus du myocarde ou en présence d'une altération de la fonction cardiaque.
- Prudence chez les patients atteints d'une affection coronarienne et lors de l'association à un β -bloquant (effet inotrope négatif).

Posol. per os: 100 à 300 mg p.j. en 2 prises (ou en 1 prise pour lib. prolongée/modifiée)

APOCARD (Meda Pharma)

flécaïnide, acétate gél. lib. prol. Retard			
60 x 100 mg	R/b	○	25,32 €
60 x 150 mg	R/b	○	32,75 €
60 x 200 mg	R/b	○	39,79 €

FLECAINIDE EG (Eurogenerics)

flécaïnide, acétate compr. (séc.)			
100 x 100 mg	R/b	⊖	24,20 €
gél. lib. prol. Retard			
60 x 100 mg	R/b	⊖	19,88 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,51 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	26,45 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	39,49 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	33,26 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	49,27 €

FLECAINIDE SANDOZ (Sandoz)

flécaïnide, acétate compr. (séc.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	22,22 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	24,18 €
gél. lib. modif.			
60 x 100 mg	R/b	⊖	19,88 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	26,52 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	26,45 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	37,51 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	33,26 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	47,25 €

FLECCATEVA (Teva)

flécainide, acétate compr. (séc.)		
50 x 100 mg	R/b ⊖	18,54 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	28,69 €
gél. lib. prol. Retard		
60 x 100 mg	R/b ⊖	20,52 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	28,44 €
60 x 150 mg	R/b ⊖	27,73 €
100 x 150 mg	R/b ⊖	39,14 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	48,75 €

TAMBOCOR (Meda Pharma)

flécainide, acétate compr. (séc.)		
40 x 100 mg	R/b ⊙	20,12 €
100 x 100 mg	R/b ⊙	33,73 €
sol. inj./perf. i.v. [amp.]		
5 x 150 mg/15 ml	R/b ⊙	30,76 €

1.8.3.5. Propafénone

La propafénone a des propriétés anesthésiques locales et appartient à la classe IC selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récédive.
- Arythmies ventriculaires: rare.

Contre-indications

– Voir 1.8.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Tremblements, excitation, convulsions.
- Fatigue, troubles gastro-intestinaux.

Interactions

- Voir 1.8.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- La propafénone est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6, un inhibiteur du CYP1A2 et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine et de l'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban.

Posol. 450 à 600 mg p.j. en 2 à 4 prises

RYTMONORM (Teva)

propafénone, chlorhydrate compr. pellic.		
50 x 150 mg	R/b ⊙	10,63 €
100 x 150 mg	R/b ⊙	15,65 €
50 x 225 mg	R/b ⊙	13,17 €
50 x 300 mg	R/b ⊙	15,65 €
100 x 300 mg	R/b ⊙	23,11 €

1.8.3.6. Sotalol

Le sotalol exerce, outre ses propriétés β-bloquantes, d'autres effets sur la conduction cardiaque, notamment un retard de la repolarisation et un allongement de la période réfractaire effective. Il appartient à la classe III selon la classification de Vaughan Williams.

Positionnement

– Voir 1.8.

Indications (synthèse du RCP)

- Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire pour le *rhythm control* (c.-à-d. remise en rythme sinusal) et prévention d'une récédive.
- Arythmies ventriculaires graves.

Contre-indications

- Voir 1.8.
- Bradycardie.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Voir 1.8.
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir *Intro.6.2.2.*).
- Les effets indésirables des β-bloquants (voir 1.5.).

Grossesse et allaitement

– Voir 1.5.

Interactions

- Celles des β-bloquants (voir 1.5.) et des antiarythmiques (voir 1.8.).

Précautions particulières

– En raison de ses propriétés pro-arythmiques, il est préférable de ne pas utiliser le sotalol dans les indications classiques des β-bloquants, p.ex. l'angor et l'hypertension, à moins qu'il n'y ait également une indication liée à une arythmie. En raison de ce risque arythmogène, l'instauration du traitement et toute modification de la posologie se feront sous contrôle électrocardiographique rigoureux.

Posol. 160 à 320 mg p.j. en 2 prises

SOTALEX (Bristol-Myers Squibb) ⊕ ♀

sotalol, chlorhydrate compr. (séc.)		
50 x 160 mg	R/b ⊙	10,99 €

SOTALOL MYLAN (Mylan) ⊕ ♀

sotalol, chlorhydrate compr. (séc.)		
56 x 160 mg	R/b ⊖	8,36 €

SOTALOL SANDOZ (Sandoz) ®

sotalol, chlorhydrate compr. (séc.)		
60 x 80 mg	R/b ⊖	6,75 €
56 x 160 mg	R/b ⊖	8,36 €
98 x 160 mg	R/b ⊖	11,25 €

1.8.4. ATROPINE ET ISOPRÉNALINE**1.8.4.1. Atropine**

L'atropine est le prototype des anticholinergiques. L'atropine à usage ophtalmique est reprise en 16.4.

Positionnement

- L'atropine a une place dans l'anesthésie et dans certaines urgences cardiaques et intoxications.
- L'atropine est aussi utilisée en cas de râles agoniques (non mentionné comme indication dans le RCP) [voir *Folia d'octobre 2001*].

Indications (synthèse du RCP)

- Bradycardie avec instabilité hémodynamique.
- Intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides, armes chimiques) et par des médicaments bradycardisants (voir 20.1.2.3.).
- Prémédication en anesthésie.

Contre-indications

- Celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Effets indésirables

- Ceux des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

– La tachycardie provoquée par l'atropine peut aggraver l'ischémie en cas d'ischémie cardiaque aiguë.

ATROPINE SULFATE AGUETTANT

(Aguettant) ®

atropine, sulfate		
sol. inj. i.m./i.v. [ser. préremplie]		
10 x 0,5 mg/5 ml	U.H.	[59 €]
10 x 1 mg/5 ml	U.H.	[59 €]

ATROPINE SULFATE STEROP (Sterop) ®

atropine, sulfate		
sol. inj. i.v./s.c. [amp.]		
10 x 0,25 mg/1 ml	U.H.	[5 €]
10 x 0,5 mg/1 ml	U.H.	[6 €]
10 x 1 mg/1 ml	U.H.	[7 €]

1.8.4.2. Isoprénaline

En cas de bradycardie ayant des conséquences hémodynamiques importantes, la mise en place d'un pacemaker est souvent indiquée. Dans certaines circonstances, on peut utiliser l'isoprénaline en perfusion intraveineuse.

Contre-indications

- Tachyarythmie, affection coronarienne, hypertension sévère.

ISUPREL (Hospira) ®

isoprénaline, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]		
5 x 0,2 mg/1 ml	R/	9,82 €

1.9. Hypotension

1.9.1. MÉDICAMENTS DE L'HYPOTENSION AIGÜE

Positionnement

– En cas d'hypotension aiguë telle que le choc, il va de soi que le traitement causal s'impose en premier lieu. En outre, des sympathicomimétiques (dobutamine, noradrénaline) sont souvent administrés en perfusion intraveineuse.

– La dobutamine est parfois utilisée dans l'insuffisance cardiaque aiguë (voir 1.3.).

– L'adrénaline (épinéphrine) peut être utilisée pour le traitement d'urgence du choc anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave (voir Intro.7.3.). Une seringue auto-injectable à usage intramusculaire est disponible (attention à la durée de conservation limitée).

– L'éphédrine, un sympathicomimétique, exerce contrairement par exemple à l'adrénaline, la phényléphrine et la noradrénaline, un effet stimulant sur le système nerveux central.

– La phényléphrine est utilisée en cas d'hypotension au cours d'une anesthésie; elle n'exerce pas d'effet stimulant sur le système nerveux central.

Effets indésirables

– Tachycardie et hypertension, surtout en cas d'administration intraveineuse et de doses élevées.

– Phényléphrine: aussi bradycardie.

– Rare: ischémie locale sévère en cas d'injection accidentelle (le plus souvent dans un doigt) avec les seringues auto-injectables d'adrénaline [voir *Folia de février 2013*].

Interactions

– Adrénaline: diminution de la réponse en cas d'association à des β -bloquants.

– Éphédrine, phényléphrine: interactions potentiellement dangereuses avec les inhibiteurs des MAO (voir 10.3.3.).

– Noradrénaline: effet hypertenseur renforcé par les antidépresseurs tricycliques et les IMAO; en cas d'association à des β -bloquants non sélectifs, risque d'hypertension et bradycardie réflexe dues à l'effet α -mimétique.

Précautions particulières

– La prudence s'impose chez les patients présentant une affection cardiovasculaire (en particulier des arythmies

cardiaques, des cardiopathies ischémiques, une hypertension), les patients atteints d'hyperthyroïdie, les diabétiques et les personnes âgées.

Dobutamine

DOBUTAMINE EG (Eurogenerics) $\text{\textcircled{D}}$

dobutamine (chlorhydrate)
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
10 x 250 mg/20 ml U.H. [38 €]

DOBUTREXYLAN (Mylan) $\text{\textcircled{D}}$

dobutamine (chlorhydrate)
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
10 x 250 mg/20 ml U.H. [42 €]

Éphédrine

EPHEDRINE HCL AGUETTANT (Aguettant) $\text{\textcircled{D}}$

éphédrine, chlorhydrate
sol. inj. i.v. [ser. préremplie]
12 x 30 mg/10 ml U.H. [70 €]

EPHEDRINE.HCL STEROP (Sterop) $\text{\textcircled{D}}$

éphédrine, chlorhydrate
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
10 x 10 mg/1 ml R/ 9,23 €
sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]
10 x 50 mg/1 ml U.H. [4 €]

Adrénaline (épinéphrine)

Posol. voir Intro.7.3.

ADRENALINE (HCL) STEROP (Sterop) $\text{\textcircled{D}}$

épinéphrine (chlorhydrate)
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
1 x 0,4 mg/1 ml R/ 0,69 €
5 x 0,4 mg/1 ml R/ 9,13 €
10 x 0,4 mg/1 ml R/ 12,78 €
(contient épinéphrine chlorhydrate à 0,5 mg/ml)
1 x 0,8 mg/1 ml R/ 0,74 €
5 x 0,8 mg/1 ml R/ 9,35 €
10 x 0,8 mg/1 ml R/ 13,00 €
(contient épinéphrine chlorhydrate à 1 mg/ml)

ADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT (Aguettant) $\text{\textcircled{D}}$

épinéphrine (hydrogénotartrate)
sol. inj. i.m./i.v./endotrach./i.oss. [ser. préremplie]
10 x 1 mg/10 ml R/ 137,40 €

ADRENALINE (TARTRATE) STEROP (Sterop) $\text{\textcircled{D}}$

épinéphrine (hydrogénotartrate)
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
1 x 1 mg/1 ml R/ 0,74 €
5 x 1 mg/1 ml R/ 9,35 €
10 x 1 mg/1 ml R/ 12,99 €
(contient épinéphrine hydrogénotartrate à 1,8 mg/ml)

EPIPEN (Meda Pharma) Ⓢ ▽

épinéphrine		
sol. inj. i.m. Junior [stylo prérempli]		
1 x 0,15 mg/0,3 ml	R/b ○	43,85 €
sol. inj. i.m. [stylo prérempli]		
1 x 0,3 mg/0,3 ml	R/b ○	43,85 €

JEXT (ALK) Ⓢ ▽

épinéphrine (hydrogénotartrate)		
sol. inj. i.m. [stylo prérempli]		
1 x 0,15 mg/0,15 ml	R/b ○	46,65 €
1 x 0,3 mg/0,3 ml	R/b ○	46,65 €

Noradrénaline (norépinéphrine)**LEVOPHED (Hospira) Ⓢ**

norépinéphrine, hydrogénotartrate		
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]		
10 x 8 mg/4 ml	R/	26,77 €

NORADRENALINE AGUETTANT (Aguettant) Ⓢ

norépinéphrine (hydrogénotartrate)		
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]		
10 x 4 mg/4 ml	U.H.	[17 €]
(contient norépinéphrine hydrogénotartrate à 8 mg/4 ml)		
10 x 8 mg/8 ml	U.H.	[30 €]
(contient norépinéphrine hydrogénotartrate à 16 mg/8 ml)		

NOREPINE (Sterop) Ⓢ

norépinéphrine (hydrogénotartrate)		
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]		
10 x 4 mg/4 ml	R/	22,26 €
(contient norépinéphrine hydrogénotartrate à 8 mg/4 ml)		

Phényléphrine**PHENYLEPHRINE AGUETTANT (Aguettant)**

phényléphrine (chlorhydrate)		
sol. inj./perf. i.v. [ser. préremplie]		
10 x 500 µg/10 ml	U.H.	[90 €]

PHENYLEPHRINE UNIMEDIC (Unimedic)

phényléphrine (chlorhydrate)		
sol. inj./perf. à diluer i.v. [amp.]		
10 x 10 mg/1 ml	U.H.	[147 €]

1.9.2. MÉDICAMENTS DE L'HYPOTENSION CHRONIQUE**Positionnement**

– Voir *Folia d'avril 2013* et *Folia de janvier 2014*.

– L'hypotension chronique ne doit être traitée qu'en présence de symptômes.
– Chez les jeunes, l'hypotension chronique ne constitue presque jamais une indication de traitement, et il existe peu de preuves que la prise de médicaments apporte un changement durable au niveau des chiffres tensionnels ou de la symptomatologie éventuelle.

– Dans l'hypotension orthostatique grave qui peut survenir chez les patients âgés, chez les diabétiques et dans certaines affections neurologiques, il existe peu de preuves quant à l'efficacité de l'étiléfrine. Chez ces patients, on utilise parfois des minéralocorticoïdes (p.ex. fludrocortisone acétate en magistrale FTM 0,05 mg jusqu'à maximum 0,3 mg par jour). Un supplément de sel et des bas de contention peuvent être utiles. Il est recommandé de dormir en surélevant la tête de lit.

Contre-indications

- Tachyarythmie, cardiopathie ischémique, valvulopathie, cardiomyopathie obstructive, hypertension sévère.
- Glaucome à angle fermé.
- Hypertrophie de la prostate.
- Hyperthyroïdie.

Effets indésirables

- Tachycardie, hypertension.

Grossesse et allaitement

- Diminution de la perfusion utéro-placentaire; irritabilité et tachycardie chez le fœtus.

EFFORTIL (Sanofi Belgium) Ⓢ

étiléfrine, chlorhydrate		
compr. (séc.)		
50 x 5 mg		9,55 €
gtts sol.		
50 ml 7,5 mg/1 ml		15,37 €
(1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg)		

Posol. – (médicament à déconseiller)

1.10. Troubles vasculaires artériels

Les affections vasculaires artérielles périphériques (claudication, lésions trophiques) constituent une entité clinique bien définie, contrairement à ce que l'on appelle «l'insuffisance vasculaire cérébrale», une entité mal définie.

Positionnement

- La démonstration d'un effet pharmacologique (p.ex. une augmentation du flux sanguin ou une élévation de la température cutanée) n'est pas une preuve d'efficacité clinique. L'efficacité ne peut être évaluée que par des études contrôlées montrant que l'évolution de paramètres objectifs est influencée favorablement, p.ex. amélioration des lésions trophiques ou allongement cliniquement significatif du périmètre de marche.
- Il faut être conscient de l'apport très limité d'une telle thérapeutique médicamenteuse, et tenir compte des effets indésirables mais aussi du coût.
- Les troubles vasculaires artériels périphériques sont un indicateur important d'un risque cardio-vasculaire élevé. C'est pourquoi un traitement par l'acide acétylsalicylique (*voir 2.1.1.1.*) et par des statines (*voir 1.12.1.*) et la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires tiennent une place importante chez ces patients.
- Des mesures non médicamenteuses telles que l'arrêt du tabagisme et un programme d'activité physique sont essentielles en cas de troubles vasculaires. Les approches invasives (stent, chirurgie) ont une place importante en cas de troubles artériels sévères.

Contre-indications

- Cinnarizine: insuffisance hépatique, les contre-indications des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Pentoxifylline: hémorragie cérébrale, hémorragie rétinienne, infarctus aigu du myocarde; arythmies cardiaques sévères.
- Piracétam: hémorragie cérébrale, chorée de Huntington, insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Cinnarizine: sédation, troubles extrapyramidaux.
- Naftidrofuryl: œsophagite en cas de prise insuffisante de liquide.
- Pentoxifylline: bouffées de chaleur, troubles gastro-intestinaux, hémorragies (surtout au niveau de la peau et des muqueuses).
- Piracétam: prise de poids, nervosité, hyperactivité, somnolence, tendance accrue aux saignements.

Interactions

- Cinnarizine et piracétam: sédation exagérée en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

Précautions particulières

- Naftidrofuryl: vu le risque d'œsophagite, à prendre avec une quantité d'eau suffisante et ne pas se coucher immédiatement après la prise.
- Pentoxifylline: diminution de la dose en cas d'insuffisance hépatique.
- Piracétam: prudence en cas d'insuffisance hépatique.

Posologie

- Etant donné les doutes quant à l'efficacité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

Cinnarizine

CINNARIZINE EG (Eurogenerics)

cinnarizine gél. 100 x 75 mg	16,76 €
------------------------------------	---------

STUGERON (Janssen-Cilag)

cinnarizine compr. (séc.) 200 x 25 mg	14,30 €
gtts susp. 100 ml 75 mg/1 ml (1 ml = 25 gouttes = 75 mg)	19,30 €

Naftidrofuryl*PRAXILENE (Merck)*

naftidrofuryl, hydrogénéooxalate			
compr. lib. prol.			
60 x 200 mg	R/	25,45 €	
90 x 200 mg	R/	30,59 €	

Pentoxifylline*TORENTAL (Sanofi Belgium) *

pentoxifylline			
compr. lib. prol.			
60 x 400 mg	R/	19,30 €	

Piracétam*NOOTROPIL (UCB) *

piracétam			
compr. pellic. (séc.)			
90 x 800 mg	R/	28,58 €	
60 x 1,2 g	R/	26,50 €	
100 x 1,2 g	R/	35,92 €	
sirop sol.			
150 ml 200 mg/1 ml	R/	15,01 €	
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 12 g/60 ml	R/	10,71 €	

NOOTROPIL (Impexeco) 

piracétam			
compr. pellic. (séc.)			
60 x 1,2 g	R/	26,50 €	
100 x 1,2 g	R/	35,92 €	
(importation parallèle)			

PIRACETAM EG (Eurogenerics) 

piracétam			
compr. pellic.			
60 x 800 mg	R/	15,47 €	
compr. pellic. (séc.)			
56 x 1,2 g	R/	19,95 €	
112 x 1,2 g	R/	27,90 €	
sol. (pdr, sachet)			
56 x 1,2 g	R/	22,02 €	
112 x 1,2 g	R/	28,10 €	
28 x 2,4 g	R/	22,02 €	

PIRACETAM-UCB (UCB) 

piracétam			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 1,2 g	R/	21,60 €	

1.11. Veinotropes et capillarotropes

Positionnement

- Pour certaines préparations veinotropes, des études contrôlées suggèrent qu'elles apportent une diminution temporaire de la gêne subjective et de l'œdème. En cas de gêne importante, un traitement de courte durée peut être essayé. Il n'existe pas de preuves d'efficacité sur l'évolution à long terme, ni sur les complications.
- Des mesures comme porter des bas de contention adaptés, bouger régulièrement et éviter les stations debout prolongées restent le traitement de base en cas de problèmes veineux des membres inférieurs.
- L'utilisation de ces produits en cas d'hémorroïdes est peu étayée.
- Le polidocanol est employé pour la sclérose des varices et des hémorroïdes.

Contre-indications

- Aescine: insuffisance rénale.
- Polidocanol: (antécédents de) thromboembolie veineuse.

Posologie

- Etant donné l'efficacité incertaine de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

ANTISTAX (Sanofi Belgium)

Vitis vinifera (extrait sec) compr. pellic. Forte	
30 x 360 mg	19,97 €
60 x 360 mg	35,58 €
90 x 360 mg	44,53 €

DAFLON (Servier)

diosmine 450 mg flavonoïdes (hespéridine) 50 mg compr. pellic.	
30	14,23 €
60	22,75 €
90	30,72 €
120 (micronisé)	35,98 €

DAFLON (Impexeco)

diosmine 450 mg flavonoïdes (hespéridine) 50 mg compr. pellic.	
30	14,23 €
60	22,75 €
90	30,72 €
120 (micronisé; importation parallèle)	35,98 €

DAFLON (PI-Pharma)

diosmine 450 mg flavonoïdes (hespéridine) 50 mg compr. enr.	
30	14,23 €
60	22,75 €
90 (micronisé; importation parallèle)	30,72 €

MEDIAVEN (Will-Pharma)

naftazone compr. pellic. Forte	
30 x 30 mg	25,52 €
60 x 30 mg	40,38 €

REPARIL (Meda Pharma)

aescine compr. gastro-résist.	
100 x 20 mg	14,47 €

REPARIL (Impexeco)

aescine compr. gastro-résist.	
100 x 20 mg (importation parallèle)	14,20 €

TRIANAL VITIS (Will-Pharma)

Vitis vinifera (poudre) gél.	
60 x 300 mg	25,67 €

VEINOFYTOL (Tilman)

Aesculus hippocastanum (aescine) gél.	
40 x 50 mg	11,94 €
98 x 50 mg	23,52 €

VENORUTON (GSK)

hydroxyéthylrutosides compr. Forte	
60 x 500 mg	27,80 €
100 x 500 mg	41,10 €
sol. (pdr, sachet) 30 x 1 g	26,78 €

VENORUTON (Impexeco)

hydroxyéthylrutosides compr. Forte	
60 x 500 mg	26,54 €
100 x 500 mg (importation parallèle)	40,29 €

VENORUTON (PI-Pharma)

hydroxyéthylrutosides compr. Forte	
60 x 500 mg (importation parallèle)	25,16 €

Produit sclérosant*AETHOXYSKLEROL (Sigma-tau)*

polidocanol

sol. inj. i.v./s.muq. [amp., 0,5 %] 5 x 10 mg/2 ml	R/	19,52 €
sol. inj. i.v./s.muq. [amp., 1 %] 5 x 20 mg/2 ml	R/	24,17 €
sol. inj. i.v./s.muq. [amp., 2 %] 5 x 40 mg/2 ml	R/	28,16 €
sol. inj. i.v./s.muq. [amp., 3 %] 5 x 60 mg/2 ml	R/	31,20 €

1.12. Hypolipidémiants

La prise en charge médicamenteuse des troubles lipidiques dans le cadre de la prévention des maladies cardio-vasculaires repose:

- en premier lieu sur les statines
- dans une moindre mesure sur l'association d'ézétimibe et d'une statine.

L'association d'inhibiteurs de la PCSK9 + statines chez les patients présentant une affection athérosclérotique avérée (la grande majorité après un syndrome coronarien aigu) a donné des résultats positifs limités.

La place des résines échangeuses d'anions, des fibrates, de l'acide nicotinique, de l'acipimox, de l'ézétimibe en monothérapie, des acides gras oméga-3 et de certaines associations est très limitée ou controversée. L'utilisation des inhibiteurs de la PCSK9 est réservée à des patients à très haut risque cardio-vasculaire.

Positionnement

– Le traitement d'un profil lipidique perturbé doit s'inscrire dans la prise en charge du risque cardio-vasculaire global. Des modifications du style de vie telles que l'arrêt du tabagisme, une activité physique suffisante, une alimentation équilibrée et une consommation d'alcool modérée sont essentielles dans un premier temps, et gardent évidemment aussi leur importance lors d'un traitement par des hypolipidémiants.

– L'hypercholestérolémie familiale est associée à un risque cardio-vasculaire important et nécessite presque toujours un traitement médicamenteux (un remboursement complet est prévu dans cette indication).

– Statines: avec les statines, un effet favorable sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires ainsi que sur la mortalité totale a été observé dans des études cliniques, avec peu d'effets indésirables graves. Les statines ont un rôle important dans la prévention cardio-vasculaire chez les personnes avec un risque cardio-vasculaire clairement élevé, et certainement chez les patients avec une affection cardio-vasculaire connue (prévention secondaire). Chez les personnes avec un faible risque cardio-vasculaire global, le bénéfice obtenu en termes absolus est faible et le *Number Needed to Treat* (NNT) est donc élevé [voir *Folia de mars 2011 en Folia de novembre 2012*].

– L'ézétimibe et l'acipimox en monothérapie n'ont pas d'effet démontré sur la morbidité ou la mortalité.

– Statine + ézétimibe: chez des patients en insuffisance rénale et chez des patients avec un syndrome coronarien récent, un effet favorable limité sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté avec la simvastatine + ézétimibe par rapport à la simvastatine seule, mais il n'y avait pas de différence dans la mortalité cardio-vasculaire ou totale [voir *Folia d'avril 2015, Folia de novembre 2015 et Folia de mai 2016*]. Il n'existe pas d'étude clinique concernant la plus-value éventuelle de l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine en ce qui concerne la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

– Fibrates: aucun effet convaincant sur la mortalité n'a été démontré avec les fibrates. Des études avec le gemfibrozil (non disponible en Belgique), le bésafibrate et le fénofibrate ont montré un effet limité sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires dans certains groupes à risque.

– Résines échangeuses d'anions en monothérapie: il existe des données limitées provenant d'études anciennes qui indiquent une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires, mais ces médicaments ont de nombreux effets indésirables.

– Acides gras oméga-3: il n'existe pas de preuves d'un effet sur la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaire, ni en prévention primaire, ni en prévention secondaire.

– Acide nicotinique et l'acipimox apparenté: aucun avantage n'a été observé lorsque l'acide nicotinique était associé à une statine ou à une statine + ézétimibe. Dans une étude, il y a eu une augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux.

– Inhibiteurs de la PCSK9: l'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux contre une enzyme qui régule le métabolisme des récepteurs LDL. Ils sont administrés en injection sous-cutanée. Lorsqu'ils sont associés à des

statines, ils entraînent une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol. Seulement chez les patients présentant une affection athérosclérotique (la grande majorité après un syndrome coronarien aigu), un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire a été constaté. Le bénéfice en chiffres absolus était faible et il n'y avait aucun bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire. En l'absence de données supplémentaires concernant leur efficacité clinique et leur profil d'effets indésirables, notamment à long terme, la place des inhibiteurs de la PCSK9 semble pour l'instant très limitée; de plus, leur prix est très élevé par rapport à celui des statines. Ils sont principalement envisagés chez certains patients présentant un risque cardio-vasculaire très élevé, p.ex. une hypercholestérolémie familiale [voir *Folia d'octobre 2016, Folia de juillet 2017 et Folia février 2019*]. Il n'existe pas d'études avec critères d'évaluation forts en monothérapie chez les patients intolérants aux statines, même si cela a été admis comme indication dans le RCP.

– Des préparations à base de levure de riz rouge ou à base de pleurotes sont parfois proposées comme alternative dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Elles sont disponibles en vente libre en Belgique sous forme de compléments alimentaires. Leur effet sur les taux de cholestérol est dû à la présence de la monacolone K, une statine naturelle (lovastatine). Il est difficile de déterminer la quantité de produit actif présente dans ces préparations et leur pureté et innocuité peuvent être problématiques. Ces préparations ne sont pas une alternative à la prise en charge médicamenteuse de l'hypercholestérolémie et elles ne peuvent pas être associées aux statines vu le risque de surdosage et de toxicité musculaire [voir *Folia de juin 2014*].

Grossesse et allaitement

– Etant donné l'interférence possible sur la synthèse des stéroïdes, il est déconseillé d'utiliser les hypolipémiants pendant la grossesse et la période d'allaitement.

1.12.1. STATINES

Les statines inhibent la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), ce qui entraîne une diminution du LDL-cholestérol (LDL-C), du cholestérol non-HDL-C et de l'apolipoprotéine B; les statines affectent peu le HDL-cholestérol et les triglycérides. Les statines exercent aussi d'autres effets (pléiotropes) sur le processus athérogène.

Positionnement

– Voir 1.12. et *Folia d'avril 2017*.

– Un effet favorable sur la morbidité et la mortalité a été démontré avec la simvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine et dans une moindre mesure avec la fluvastatine. Les patients peuvent réagir très différemment à la même dose de statine. Les diverses statines diffèrent entre elles en ce qui concerne leur puissance (effet par mg) et des molécules plus puissantes (atorvastatine, rosuvastatine) ont un effet hypocholestérolémiant maximal plus élevé, mais aucune étude n'a démontré que cela entraîne une baisse de morbidité cardio-vasculaire. Il est probable que des molécules plus puissantes entraînent plus d'effets indésirables (voir *Folia de juillet 2015*).

– La question de savoir si la dose des statines doit être titrée en fonction des taux de LDL-C ou si celle-ci doit être

fixe, comme c'est le cas dans presque toutes les études, fait l'objet de discussions. Plusieurs études observationnelles montrent un avantage d'une titration. En revanche, dans les études randomisées, un gain sur la morbidité en cas d'utilisation de doses élevées versus de doses standards n'a été constaté qu'en prévention secondaire [voir *Folia de février 2011*].

– Dans un certain nombre de directives il est recommandé, chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé, de viser un taux de LDL-C < 100 mg/dl (ou une réduction d'au moins 50 % lorsqu'on débute par un taux de LDL-C entre 100 et 200 mg/dl), et chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire très élevé, de viser un taux de LDL-C < 70 mg/dl (ou une réduction d'au moins 50 % lorsqu'on débute par un taux de LDL-C entre 70 et 135 mg/dl). Ces avis ne reposent pas sur des études randomisées.

– Lorsque la diminution du cholestérol est jugée insuffisante malgré la dose maximale tolérée, les statines peuvent être associées à des résines échangeuses d'anions, des fibrates ou l'ézétimibe. Un effet favorable additif limité sur la morbidité cardio-vasculaire n'a été constaté que pour l'association ézétimibe + simvastatine; il n'y avait pas d'effet supplémentaire sur la mortalité totale et cardio-vasculaire, et il convient de tenir compte du risque

accru d'effets indésirables (voir *Folia de novembre 2015*).

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des maladies cardio-vasculaires.

- Prévention secondaire: tous les patients présentant une maladie cardio-vasculaire documentée, quel que soit leur taux de LDL-C, sauf en cas de contre-indication ou d'espérance de vie courte.
- Prévention primaire: le rapport coût-efficacité est le meilleur chez les patients avec le risque cardio-vasculaire le plus élevé, tels les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale, les patients diabétiques, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou les patients avec un risque cardio-vasculaire global accru, évalué par exemple sur base du modèle SCORE.

Contre-indications

– Insuffisance hépatique et augmentation des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales).
– Rosuvastatine: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Un risque plus élevé d'effets indésirables a été démontré en cas de traitement hypolipidémiant intensif [voir *Folia de juillet 2015*].
– Atteinte musculaire: myalgies, myopathie, aboutissant rarement à une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale; ce risque augmente chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale, et en cas d'association à certains autres médicaments (voir la rubrique «Interactions»).
– Troubles gastro-intestinaux, élévation modérée et souvent intermittente des transaminases, rarement hépatite.
– Incidence accrue de diabète de type 2.
– Rare: polyneuropathie.

Grossesse et allaitement

– Voir 1.12.

Interactions

– Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association aux inhibiteurs du CYP3A4 (pour l'atorvastatine et la simvastatine) ou aux inhibiteurs du CYP2C9 (pour la fluvastatine), mais aussi en cas d'association à d'autres médicaments hypolipidémiant tels que les fibrates.
– Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K par la fluvastatine et la rosuvastatine, et peut-être par les autres statines.

– L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*)
– La fluvastatine est un substrat et un inhibiteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)
– La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)

– La fluvastatine est un substrat et un inhibiteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)
– La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)

– La fluvastatine est un substrat et un inhibiteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)
– La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)

– La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*)

Précautions particulières

– En présence de symptômes pouvant suggérer une atteinte musculaire, mesurer le taux de créatine kinase (CK), et arrêter le traitement si ce taux est supérieur à 5 fois la limite supérieure des valeurs normales.
– En présence de symptômes pouvant suggérer des troubles hépatiques, mesurer le taux de transaminases et arrêter le traitement si ce taux est 3 fois plus élevé que la limite supérieure des valeurs normales.
– Eviter des doses élevées de statines chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Posologie

– Les statines se prennent de préférence le soir, étant donné que la synthèse de cholestérol a surtout lieu la nuit ; pour l'atorvastatine et la rosuvastatine, ceci est probablement moins important vu leur longue durée d'action.
– On débute par une faible dose qui peut être augmentée après environ 4 semaines. Chez les patients ayant eu un syndrome coronarien aigu, il est recommandé de commencer immédiatement avec une dose élevée.
– Des doses élevées de simvastatine (80 mg par jour) sont à éviter en raison du risque accru de rhabdomyolyse [voir *Folia de septembre 2011*].

Atorvastatine

Posol. 10 mg, éventuellement à augmenter jusqu'à max. 80 mg p.j. en 1 prise

ATORASAT (Sandoz)

atorvastatine (calcium) compr. pellic. 98 x 80 mg	R/a!b ⊕	24,08 €
---	---------	---------

ATORSTATINEG (Eurogenerics)

atorvastatine (calcium) compr. pellic. 30 x 10 mg	R/a!b ⊕	9,61 €
100 x 10 mg	R/a!b ⊕	13,72 €
30 x 20 mg	R/a!b ⊕	11,61 €
100 x 20 mg	R/a!b ⊕	25,28 €
100 x 40 mg	R/a!b ⊕	25,28 €
100 x 80 mg	R/a!b ⊕	25,24 €

ATORSTATINEG (Impexeco)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
100 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,72 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	25,28 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	25,24 €
(importation parallèle)		

ATORVASTATIN ACTAVIS (Aurobindo)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic. Calcium		
28 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	9,33 €
98 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	12,51 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	11,15 €
98 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	23,79 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	11,29 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,37 €

ATORVASTATIN APOTEX (Apotex)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
28 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	8,65 €
98 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	12,51 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	10,58 €
98 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	23,79 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	23,79 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	23,79 €

ATORVASTATINE MYLAN (Mylan)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	9,38 €
84 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,09 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	11,18 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	22,07 €
84 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	22,07 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	24,08 €

ATORVASTATINE TEVA (Teva)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
30 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	9,16 €
100 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,11 €
30 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	11,29 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	24,37 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	11,29 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,37 €
30 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	11,29 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	24,37 €

ATORVASTATINE TEVA (Impexeco)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
100 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,11 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	24,37 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,37 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	24,37 €
(importation parallèle)		

ATORVASTATIN KRKA (KRKA)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
28 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	9,31 €
98 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,26 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	11,18 €
98 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	23,82 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	11,15 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	23,90 €
30 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	11,29 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	24,37 €

ATORVASTATIN SANDOZ (Sandoz)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	9,31 €
98 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,76 €
100 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,71 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	11,18 €
98 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	24,08 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	24,44 €
compr. pellic. (séc. en 4)		
98 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,08 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,44 €

LIPITOR (Pfizer)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
28 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	9,31 €
84 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	15,34 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	10,88 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	24,67 €
84 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,67 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	24,65 €
compr. à croquer		
30 x 10 mg	R/	36,36 €

LIPITOR (Impexeco)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
84 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	15,34 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	24,67 €
84 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,67 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	24,65 €
(importation parallèle)		

LIPITOR (PI-Pharma)

atorvastatine (calcium)		
compr. enr.		
84 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,67 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	24,65 €
(importation parallèle)		

TOTALIP (Pfizer)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
30 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	9,61 €
100 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,73 €
30 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	11,61 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	25,28 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	25,26 €

TOTALIP (Impexeco)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
100 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,73 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	25,28 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	25,26 €
(importation parallèle)		

TOTALIP (PI-Pharma)

atorvastatine (calcium)		
compr. pellic.		
100 x 10 mg	R/a ¹ b ⊖	13,73 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	25,28 €
(importation parallèle)		

Fluvastatine

Posol. 40 mg p.j. en 1 prise (max. 80 mg p.j. en 2 prises; en 1 prise pour lib. prolongée)
--

LESCOL (Novartis Pharma)

fluvastatine (sodium)		
compr. lib. prol. Exel		
98 x 80 mg	R/a ¹ b ⊖	27,56 €

Pravastatine

Posol. 10 à 40 mg p.j. en 1 prise

PRAREDUCT (Daiichi Sankyo) 

pravastatine, sodium			
compr. (séc.)			
28 x 20 mg	R/a!b	○	11,26 €
98 x 20 mg	R/a!b	○	26,56 €
28 x 40 mg	R/a!b	○	18,84 €
98 x 40 mg	R/a!b	○	38,84 €

PRAVASTATINE APOTEX (Apotex) 

pravastatine, sodium			
compr. (séc.)			
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	18,01 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	31,78 €

PRAVASTATINE EG (Eurogenerics) 

pravastatine, sodium			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/a!b	⊖	9,01 €
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	21,54 €
28 x 40 mg	R/a!b	⊖	17,89 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	33,82 €

PRAVASTATINE MYLAN PHARMA (Mylan) 

pravastatine, sodium			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/a!b	⊖	8,28 €
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	21,54 €
28 x 40 mg	R/a!b	⊖	17,57 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	33,82 €

PRAVASTATINE SANDOZ (Sandoz) 

pravastatine, sodium			
compr. (séc.)			
28 x 20 mg	R/a!b	⊖	9,01 €
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	21,54 €
28 x 40 mg	R/a!b	⊖	17,86 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	33,82 €

PRAVASTATINE TEVA (Teva) 

pravastatine, sodium			
compr. (séc.)			
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	18,04 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	31,81 €

Rosuvastatine

Posol. 5 à 10 mg, éventuellement à augmenter jusqu'à max. 40 mg p.j. en 1 prise

CRESTOR (AstraZeneca) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/a!b	⊖	9,15 €
28 x 10 mg	R/a!b	○	10,87 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	23,75 €
28 x 20 mg	R/a!b	⊖	10,83 €
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	24,08 €
28 x 40 mg	R/a!b	⊖	10,83 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	24,65 €

ROSUVASTATINE APOTEX (Apotex) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	10,27 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	22,69 €
28 x 20 mg	R/a!b	⊖	10,48 €
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	22,94 €
28 x 40 mg	R/a!b	⊖	10,48 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	23,42 €

ROSUVASTATINE EG (Eurogenerics) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/a!b	⊖	9,28 €
100 x 5 mg	R/a!b	⊖	13,73 €
30 x 10 mg	R/a!b	⊖	11,02 €
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	23,17 €
30 x 20 mg	R/a!b	⊖	11,02 €
100 x 20 mg	R/a!b	⊖	23,51 €
30 x 40 mg	R/a!b	⊖	11,02 €
100 x 40 mg	R/a!b	⊖	24,06 €

ROSUVASTATINE MYLAN (Mylan) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/a!b	⊖	8,81 €
98 x 5 mg	R/a!b	⊖	13,76 €
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	10,48 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	23,04 €
28 x 20 mg	R/a!b	⊖	10,47 €
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	23,38 €
28 x 40 mg	R/a!b	⊖	10,47 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	23,93 €

ROSUVASTATINE TEVA (Teva) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
30 x 5 mg	R/a!b	⊖	9,49 €
100 x 5 mg	R/a!b	⊖	13,73 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 10 mg	R/a!b	○	11,31 €
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	23,17 €
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	23,17 €
compr. pellic.			
30 x 15 mg	R/a!b	⊖	11,15 €
100 x 15 mg	R/a!b	⊖	23,34 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 20 mg	R/a!b	⊖	11,29 €
100 x 20 mg	R/a!b	⊖	23,51 €
100 x 20 mg	R/a!b	⊖	23,51 €
compr. pellic.			
30 x 30 mg	R/a!b	⊖	11,29 €
100 x 30 mg	R/a!b	⊖	23,79 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 40 mg	R/a!b	⊖	11,29 €
100 x 40 mg	R/a!b	⊖	24,06 €
(les conditionnements de 100 x 10 mg et 100 x 20 mg sont disponibles en blister et en flacon)			

ROSUVASTATIN KRKA (KRKA) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/a!b	⊖	9,07 €
30 x 10 mg	R/a!b	○	11,31 €
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	24,10 €
30 x 20 mg	R/a!b	⊖	11,29 €
100 x 20 mg	R/a!b	⊖	24,44 €
30 x 40 mg	R/a!b	⊖	11,29 €
100 x 40 mg	R/a!b	⊖	25,26 €

ROSUVASTATIN SANDOZ (Sandoz) 

rosuvastatine (calcium)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/a!b	⊖	9,15 €
98 x 5 mg	R/a!b	⊖	13,76 €
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	10,47 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	23,75 €
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	24,10 €
28 x 20 mg	R/a!b	⊖	10,83 €
98 x 20 mg	R/a!b	⊖	24,08 €
100 x 20 mg	R/a!b	⊖	24,44 €
28 x 40 mg	R/a!b	⊖	10,83 €
98 x 40 mg	R/a!b	⊖	24,65 €
100 x 40 mg	R/a!b	⊖	25,26 €

Simvastatine

Posol. 10 à 20 mg, éventuellement à augmenter jusqu'à 40 mg p.j. en 1 prise

CHOLEMED (Amophar) G_{II}

simvastatine		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	9,74 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	14,76 €
28 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	11,89 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	21,52 €

SIMVASTATINE APOTEX (Apotex) G_{II}

simvastatine		
compr. pellic.		
30 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	9,35 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	15,69 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	11,15 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	20,43 €

SIMVASTATINE EG (Eurogenerics) G_{II}

simvastatine		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	9,74 €
30 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	10,11 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	14,15 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	18,50 €
28 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	11,65 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	12,32 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	20,37 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	21,87 €

SIMVASTATINE MYLAN (Mylan) G_{II}

simvastatine		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	9,69 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	13,93 €
56 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	11,38 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	20,16 €

SIMVASTATINE TEVA (Teva) G_{II}

simvastatine		
compr. pellic. (séc.)		
30 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	9,39 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	18,42 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	11,20 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	21,87 €
100 x 80 mg	R/b ⊖	60,50 €

SIMVASTATIN SANDOZ (Sandoz) G_{II}

simvastatine		
compr. pellic. (séc.)		
30 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	10,11 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	18,50 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	12,32 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	21,87 €
100 x 80 mg	R/b ⊖	70,79 €

SIMVASTATIN SANDOZ (Impexeco) G_{II}

simvastatine		
compr. pellic. (séc.)		
100 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	18,50 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	20,69 €
(importation parallèle)		

ZOCOR (MSD) G_{II}

simvastatine		
compr. pellic.		
84 x 20 mg	R/a ¹ b ⊖	17,34 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b ⊖	24,16 €

1.12.2. FIBRATES

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- α ; ils modulent l'expression génique de différentes enzymes impliquées dans le

métabolisme lipidique. Les fibrates font baisser les triglycérides. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol diminuent aussi dans une moindre mesure, tandis que le HDL-cholestérol augmente.

Positionnement

– Voir 1.12.

– Aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité totale n'a été démontré avec les fibrates disponibles en Belgique.

– Il n'est pas clair dans quelle mesure une diminution de l'hypertriglycéridémie par des médicaments a un effet favorable sur les maladies cardio-vasculaires, même si plusieurs études épidémiologiques suggèrent qu'un taux de triglycérides à jeun > 150 mg/dl augmente le risque cardio-vasculaire.

– Les fibrates peuvent avoir une place dans la prévention de la pancréatite chez les personnes présentant un taux très élevé de triglycérides (> 500 -1000 mg/dl à jeun). Cette indication n'est pas reprise dans les RCP.

Indications (synthèse du RCP)

– Dyslipidémie chez les patients chez qui un traitement médicamenteux est indiqué et qui ne supportent pas les statines.

– Hypertriglycéridémie: en cas d'échec des mesures diététiques.

– Fénofibrate: aussi dyslipidémie mixte chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé, en association avec une statine lorsque les taux de triglycérides et de HDL-cholestérol ne sont pas contrôlés de manière adéquate.

Contre-indications

– Insuffisance hépatique grave.

– Maladies de la vésicule biliaire, calculs biliaires inclus.

– Ciprofibrate, fénofibrate: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux, atteinte hépatique, lithiase biliaire, pancréatite.

– Myalgies, surtout en cas d'association à une statine ou en cas d'insuffisance rénale.

Grossesse et allaitement

– Voir 1.12.

Interactions

– Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des sulfamidés hypoglycémiques.

– Risque accru de toxicité musculaire en cas d'association à une statine.

Bézafibrate

Posol. 600 mg p.j. en 3 prises; pour lib. prolongée 400 mg p.j. en 1 prise

CEDUR (Aurobindo)  
 bézafibrate
 compr. pellic.
 60 x 200 mg R/b![†] ○ 10,61 €

EULITOP (Aurobindo)  
 bézafibrate
 compr. lib. prol.
 30 x 400 mg R/b![†] ○ 10,61 €

Ciprofibrate

Posol. 100 mg p.j. en 1 prise

HYPERLIPEN (Sanofi Belgium)  
 ciprofibrate
 géf.
 30 x 100 mg R/b![†] ○ 11,98 €

Fénofibrate

Posol. 200 mg p.j. en 1 prise

FENOFIBRAAT EG (Eurogenerics)  
 fénofibrate (micronisé)
 géf.
 30 x 200 mg R/b![†] ⊕ 8,28 €
 90 x 200 mg R/b![†] ⊕ 14,34 €

FENOGAL (SMB)  
 fénofibrate
 géf. Lidose
 30 x 200 mg R/b![†] ⊕ 8,19 €
 98 x 200 mg R/b![†] ⊕ 13,62 €
 30 x 267 mg R/b![†] ⊕ 9,07 €
 90 x 267 mg R/b![†] ⊕ 18,22 €

FENOSUP (SMB)  
 fénofibrate
 géf. Lidose
 60 x 160 mg R/b![†] ⊕ 14,07 €

LIPANTHYL (Mylan EPD)  
 fénofibrate (micronisé)
 géf.
 90 x 67 mg R/b![†] ○ 10,79 €
 30 x 200 mg R/b![†] ○ 11,21 €
 30 x 267 mg R/b![†] ○ 12,68 €
 90 x 267 mg R/b![†] ○ 22,38 €

LIPANTHYLNANO (Mylan EPD)  
 fénofibrate (nanoparticules)
 compr. pellic.
 30 x 145 mg R/b![†] ○ 11,47 €
 90 x 145 mg R/b![†] ○ 20,92 €

1.12.3. RÉSINES ÉCHANGEUSES D'ANIONS

Les résines échangeuses d'anions lient les sels biliaires dans l'intestin et interrompent ainsi leur cycle entéro-hépatique, ce qui entraîne une diminution des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Chez certains patients, on constate une augmentation des taux plasmatiques des triglycérides.

Positionnement

– Voir 1.12.
 – L'effet sur les maladies cardio-vasculaires est limité.

Indications (synthèse du RCP)

– Dyslipidémie chez les patients chez qui un traitement médicamenteux est indiqué et qui ne supportent pas les statines.
 – Prurit consécutif à un ictère par cholestase.
 – Diarrhée par malabsorption des sels biliaires.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux (nausées, très souvent constipation).
 – Déficience en vitamines liposolubles, en acide folique, en calcium et en fer en cas d'usage prolongé de doses élevées.

Grossesse et allaitement

– Voir 1.12.

Interactions

– Fixation de certains médicaments, entre autres les glycosides digitaliques, les antagonistes de la vitamine K, la lévothyroxine, l'éthinylestradiol, les fibrates et les statines, sur les résines échangeuses d'anions: ces médicaments doivent donc être pris au moins une heure avant, ou quatre heures après la prise des résines échangeuses d'anions.

Administration et posologie

– Les résines échangeuses d'anions sont disponibles sous forme de poudre devant être mise dans un liquide.
 – Elles doivent être prises avant ou pendant le repas, avec beaucoup de liquide, de préférence le matin.
 – La dose doit être augmentée progressivement.

Colestipol

Posol. 5 g p.j., augmenter progressivement jusqu'à 30 g p.j. en 3 prises

COLESTID (Pfizer)
 colestipol, chlorhydrate
 susp. (gran., sachet)
 50 x 5 g R/d![†] ○ 24,36 €

Colestyramine

Posol. 8 g p.j., augmenter progressivement jusqu'à 16 g p.j. en 2 prises

QUESTRAN (Bristol-Myers Squibb)
 colestyramine
 susp. (pdr, sachet)
 50 x 4 g R/d![†] ○ 25,78 €

1.12.4. ACIPIMOX

L'acipimox est chimiquement apparenté à l'acide nicotinique; il réduit les taux sériques de triglycérides; les taux de LDL-cholestérol sont diminués dans une moindre mesure, et les taux de HDL-cholestérol sont augmentés.

Positionnement

- Voir 1.12.
- L'effet sur les maladies cardio-vasculaires est limité.

Indications (synthèse du RCP)

– Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, chez des patients ne répondant pas suffisamment à d'autres traitements.

Contre-indications

- Ulcère gastro-duodéal actif.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, prurit, éruption cutanée au début du traitement, troubles gastro-intestinaux.
- Rare: anaphylaxie, aussi dès la première prise.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Précautions particulières

– Contrôler la glycémie chez les patients diabétiques de type 2, et si nécessaire, augmenter les doses du traitement hypoglycémiant.

Posol. 500 mg p.j. en 2 prises

OLBETAM (Pfizer) 

acipimox gél.	90 x 250 mg	R/b! O	23,93 €
------------------	-------------	--------	---------

1.12.5. ÉZÉTIMIBE

L'ézétimibe inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol, ce qui entraîne une diminution des taux de cholestérol total et du LDL-cholestérol. Il n'a que peu d'effet sur les triglycérides et sur le HDL-cholestérol.

Positionnement

- Voir 1.12.
- L'effet sur les maladies cardio-vasculaires est limité.

Indications (synthèse du RCP)

– Dyslipidémie: en monothérapie, chez les patients chez qui un traitement médicamenteux est indiqué et qui ne supportent pas les statines; en asso-

ciation à une statine, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du cholestérol total ou du LDL-cholestérol que celle obtenue avec la dose maximale tolérée de la statine.

– Prévention secondaire des événements cardio-vasculaires chez les patients avec un antécédent d'accident coronarien aigu, déjà traités ou non par une statine.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
- Atteinte musculaire avec rarement (surtout en association avec une statine) une rhabdomyolyse [voir *Folia d'avril 2005*].

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

EZETIMIBE APOTEX (Apotex)

ézétimibe compr.	28 x 10 mg	R/a!b ⊖	19,40 €
	98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,12 €

EZETIMIBE EG (Eurogenerics)

ézétimibe compr.	100 x 10 mg	R/a!b ⊖	42,51 €
---------------------	-------------	---------	---------

EZETIMIBE KRKA (KRKA)

ézétimibe compr.	28 x 10 mg	R/a!b ⊖	19,44 €
	98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,47 €

EZETIMIBE MYLAN (Mylan)

ézétimibe compr.	100 x 10 mg	R/a!b ⊖	44,22 €
---------------------	-------------	---------	---------

EZETIMIBE SANDOZ (Sandoz)

ézétimibe compr.	28 x 10 mg	R/a!b ⊖	19,44 €
	98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,47 €

EZETIMIBE TEVA (Teva)

ézétimibe compr.	30 x 10 mg	R/a!b ⊖	20,51 €
	100 x 10 mg	R/a!b ⊖	44,22 €

EZETROL (MSD)

ézétimibe compr.	98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,47 €
---------------------	------------	---------	---------

EZGAL (SMB)

ézétimibe compr. enr. (séc.)	98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,47 €
---------------------------------	------------	---------	---------

1.12.6. ACIDES GRAS OMÉGA-3

Des doses élevées d'acides gras oméga-3 (> 2 g/jour) abaissent les taux de VLDL et de triglycérides en diminuant la synthèse hépatique des triglycérides.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Quelques études anciennes montraient un effet limité en prévention secondaire, mais des études plus récentes ne montrent aucun bénéfice.

Indications (synthèse du RCP)

– La spécialité à base d'acides gras oméga-3 est proposée comme traitement adjuvant dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde et dans certaines formes d'hypertriglycéridémie.

Effets indésirables

- Dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux, augmentation modérée des enzymes hépatiques.
- Rare: éruption cutanée, urticaire, saignements surtout chez les patients sous antiagrégants plaquettaires.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Posol. – (médicament à déconseiller)

OMACOR (Mylan EPD)

acides gras oméga-3 (esters éthyliques)
(incluant l'acide eicosapentanoïque EPA
et l'acide docosahexanoïque DHA)
caps. molle
28 x 1 g

R/ 32,46 €

1.12.7. INHIBITEURS DE LA PCSK9

L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine PCSK9 qui est impliquée dans la régulation des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol.

Positionnement

- Voir 1.12.
- Il n'existe pas d'études avec critères d'évaluation forts en monothérapie chez les patients intolérants aux statines, même si cela a été admis comme indication dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte:
 - en association à une statine, seule ou avec d'autres hypolipidémifiants, chez les patients chez qui on vise

une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol;

- en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémifiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.
- Évolocumab: aussi hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres hypolipidémifiants.
- Évolocumab: aussi prévention cardiovasculaire chez les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse avérée:
 - en association à une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans d'autres hypolipidémifiants;
 - en monothérapie ou en association à d'autres hypolipidémifiants en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Infections des voies respiratoires.
- Myalgies ou arthralgies (rare).
- Rarement formation d'anticorps (neutralisants); la signification clinique à long terme n'est pas claire.

Grossesse et allaitement

- Voir 1.12.

Alirocumab

Posol. 75 à 150 mg en 1 injection toutes les deux semaines

PRALUENT (Sanofi Belgium) ▼

alirocumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]

2 x 75 mg/1 ml	R/a!	○	601,82 €
6 x 75 mg/1 ml	R/a!	○	1.431,42 €
2 x 150 mg/1 ml	R/a!	○	601,82 €
6 x 150 mg/1 ml	R/a!	○	1.431,42 €

Évolocumab

Posol. 140 mg en 1 injection toutes les deux semaines ou 420 mg en trois injections dans un délai de 30 minutes 1 x par mois

REPATHA (Amgen) ▼

évolocumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. Sureclick [stylo prérempli]

6 x 140 mg/1 ml	R/a!	○	1.257,05 €
-----------------	------	---	------------

1.12.8. ASSOCIATIONS

Positionnement

- Voir 1.12. pour le positionnement des différents médicaments en monothérapie.
- L'ajout d'ézétimibe à la simvastatine diminue légèrement la morbidité cardio-vasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients

avec un syndrome coronarien récent. Il n'y a aucun effet prouvé sur la mortalité. On ne dispose pas de données cliniques pour ce qui concerne l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine.

– Il n'est pas prouvé que l'ajout d'un fibrate à une statine diminue la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaire, sauf peut-être, en ce qui concerne la morbidité, chez des patients diabétiques de type 2 présentant aussi un faible taux de HDL-cholestérol et un taux élevé de triglycérides.

Indications (synthèse du RCP)

– Ézétimibe + statine:

- hypercholestérolémie chez les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé chez qui on vise une diminution plus prononcée du cholestérol total ou du LDL-cholestérol par rapport à celle obtenue avec la dose tolérée maximale d'une statine seule.
- Prévention secondaire des événements cardio-vasculaires chez les patients avec un antécédent d'accident coronarien aigu, déjà traités ou non par une statine.

– Fénofibrate + pravastatine: hyperlipidémie mixte chez des patients chez qui le LDL-cholestérol est bien contrôlé par une statine en monothérapie, et chez qui on cherche à atteindre une diminution des taux de triglycérides et une augmentation du HDL-cholestérol.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Ceux de chaque substance: voir 1.12.1., 1.12.2. et 1.12.5.
- Risque accru de toxicité musculaire lors de l'association de l'ézétimibe ou d'un fibrate à une statine.
- Pravastatine + fénofibrate: insuffisance rénale sévère.

ATOZET (MSD)

ézétimibe 10 mg atorvastatine (calcium) 10 mg compr. pellic. 90	R/a!b! ○	134,07 €
ézétimibe 10 mg atorvastatine (calcium) 20 mg compr. pellic. 90	R/a!b! ○	143,90 €
ézétimibe 10 mg atorvastatine (calcium) 40 mg compr. pellic. 90	R/a!b! ○	143,90 €
ézétimibe 10 mg atorvastatine (calcium) 80 mg compr. pellic. 90	R/a!b! ○	143,90 €

Posol. 1 compr. 10/10, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/80 p.j. en 1 prise

EZETIMIBE / SIMVASTATINE MYLAN (Mylan)

ézétimibe 10 mg simvastatine 20 mg compr. 98	R/a!b ○	49,27 €
ézétimibe 10 mg simvastatine 40 mg compr. 98	R/a!b ○	49,27 €
ézétimibe 10 mg simvastatine 80 mg compr. 98	R/a!b ○	60,53 €

Posol. 1 compr. 10/20, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/40 p.j. en 1 prise

INEGY (MSD)

ézétimibe 10 mg simvastatine 20 mg compr. 98	R/a!b! ○	159,35 €
ézétimibe 10 mg simvastatine 40 mg compr. 98	R/a!b! ○	159,07 €
ézétimibe 10 mg simvastatine 80 mg compr. 98	R/a!b! ○	196,94 €

Posol. 1 compr. 10/20, éventuellement augmenter jusqu'à 1 compr. 10/40 p.j. en 1 prise

PRAVAFENIX (SMB)

pravastatine, sodium 40 mg fénofibrate 160 mg gél. 30	R/b! ⊖	20,65 €
90	R/b! ⊖	40,74 €

Posol. 1 gél. p.j.

1.13. Médicaments de l'hypertension pulmonaire

- L'ambrisentan, le bosentan et le macitentan sont des antagonistes des récepteurs de l'endothéline.
- Le sildénafil et le tadalafil sont des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5. Le sildénafil et le tadalafil sont aussi utilisés dans les problèmes d'érection (voir 7.3.1.).
- L'époprosténol (voir 2.1.1.6.) est une prostaglandine naturelle.
- L'iloprost est un analogue synthétique de la prostaglandine.
- Le riociguat stimule la guanylate cyclase.
- Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline.

Positionnement

- Ces médicaments sont utilisés en monothérapie ou en association entre eux dans certaines formes d'hypertension pulmonaire.

Contre-indications

- Ambrisentan: fibrose pulmonaire idiopathique, insuffisance hépatique, **grossesse**.
- Bosentan et macitentan: insuffisance hépatique, **grossesse**.
- Riociguat: utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 ou de dérivés nitrés, insuffisance hépatique, pneumonie interstitielle idiopathique, **grossesse**.
- Sildénafil et tadalafil: voir 7.3.1.
- Sélexipag: affection coronarienne sévère, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral récent, insuffisance cardiaque, arythmies sévères, valvulopathie.

Effets indésirables

- Ambrisentan, bosentan et macitentan: élévation des enzymes hépatiques et toxicité hépatique, anémie, œdème, bouffées de chaleur, congestion nasale.
- Epoprosténol: voir 2.1.1.6.
- Iloprost: saignements, hypotension, toux, céphalées.
- Riociguat: céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, œdème.
- Sildénafil et tadalafil: voir 7.3.1.
- Sélexipag: céphalées, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur.

Grossesse et allaitement

- **L'ambrisentan, le bosentan, le macitentan et le riociguat sont contre-indiqués pendant la grossesse (téatogénicité chez l'animal) et pendant la période d'allaitement.**

Interactions

- Le bosentan est un substrat et inducteur du CYP3A4 et un inducteur du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) avec entre autres: diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K; en association au glibenclamide, augmentation du risque de toxicité hépatique.
- Riociguat: l'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou d'inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypotension.
- Le riociguat est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Pour les interactions du sildénafil et du tadalafil, voir 7.3.1.
- Le sélexipag est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Ambrisentan

VOLIBRIS (GSK) ▽

ambrisentan
compr. pellic.
30 x 5 mg
30 x 10 mg

U.H. [2.658 €]
U.H. [2.658 €]

Bosentan

BOSENTAN SANDOZ (Sandoz) ▽

bosentan
compr. pellic.
56 x 62,5 mg
56 x 125 mg

U.H. [871 €]
U.H. [1.080 €]

BOSENTAN TEVA (Teva) ▽

bosentan compr. pellic.			
56 x 62,5 mg	U.H.	[871 €]	
56 x 125 mg	U.H.	[1.080 €]	

TRACLEER (Actelion) ▽

bosentan compr. pellic.			
56 x 62,5 mg	U.H.	[832 €]	
56 x 125 mg	U.H.	[1.033 €]	

Iloprost**VENTAVIS (Bayer)**

iloprost (trométamol) sol. inhal. nébul. [amp.]			
168 x 10 µg/1 ml	U.H.	[2.541 €]	

Macitentan**OPSUMIT (Actelion) ▽**

macitentan compr. pellic.			
30 x 10 mg (médicament orphelin)	U.H.	[2.658 €]	

Riociguat**ADEMPAS (MSD) ⚡**

riociguat compr. pellic.			
42 x 0,5 mg	U.H.	[1.233 €]	
42 x 1 mg	U.H.	[1.233 €]	
42 x 1,5 mg	U.H.	[1.233 €]	
42 x 2 mg	U.H.	[1.233 €]	
42 x 2,5 mg (médicament orphelin)	U.H.	[1.233 €]	

Sélexipag**UPTRAVI (Actelion) ▼ ▽**

sélexipag compr. pellic.			
60 x 200 µg	U.H.	[3.505 €]	
60 x 400 µg	U.H.	[3.505 €]	
60 x 600 µg	U.H.	[3.505 €]	
60 x 800 µg	U.H.	[3.505 €]	
60 x 1.000 µg	U.H.	[3.505 €]	
60 x 1.200 µg	U.H.	[3.505 €]	
60 x 1.400 µg	U.H.	[3.505 €]	
60 x 1.600 µg	U.H.	[3.505 €]	

Sildénafil**BALCOGA (Sandoz)**

sildénafil (citrate) compr. pellic.			
90 x 20 mg	U.H.	[202 €]	

REVATIO (Pfizer) ▽

sildénafil (citrate) compr. pellic.			
90 x 20 mg	U.H.	[207 €]	
sirop susp. (pdr)			
125 ml 10 mg/1 ml	U.H.	[257 €]	

SILDENAFIL TEVA (Teva)

sildénafil (citrate) compr. pellic.			
90 x 20 mg	U.H.	[202 €]	

Tadalafil**ADCIRCA (Eli Lilly) ⚡**

tadalafil compr. pellic.			
56 x 20 mg	U.H.	[565 €]	

1.14. Alprostadil

L'alprostadil est une prostaglandine E₁.

Positionnement

– L'alprostadil est utilisé pour rouvrir ou maintenir l'ouverture du canal artériel chez les nouveau-nés atteints de certaines anomalies cardiaques. Une autre spécialité à base d'alprostadil, destinée à l'administration intracaverneuse dans les troubles de l'érection, est mentionnée au chapitre 7.3.3.

Contre-indications

– Alprostadil: nouveau-nés atteints du syndrome de détresse respiratoire (maladie des membranes hyalines).

PROSTIN VR (Pfizer)

alprostadil
sol. inj./perf. i.v./i.artér. [amp.]
1 x 0,5 mg/1 ml U.H. [74 €]

1.15. Médicaments pour stimuler la fermeture du canal artériel

Positionnement

– L'ibuprofène et l'indométacine sont utilisés en perfusion pour fermer un canal artériel ouvert persistant. Il n'existe plus de spécialité injectable à base d'indométacine.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère.

Ibuprofène

PEDEA (Orphan Europe) G_{11}

ibuprofène

sol. perf. i.v. [amp.]

4 x 10 mg/2 ml

U.H.

[404 €]

1.16. Associations pour la prévention cardio-vasculaire

Positionnement

– De telles associations fixes ne permettent pas d'adapter individuellement la dose des différents principes actifs, mais elles facilitent probablement l'observance thérapeutique. Il n'est pas prouvé que ceci donnera de meilleurs résultats qu'un traitement individuel des facteurs de risque principaux. De plus, il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.

Indications (synthèse du RCP)

– Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires chez les patients contrôlés avec chacun des composants individuels.

– Atorvastatine + péridopril + amlodipine: hypertension artérielle et/ou maladie coronarienne stable chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlé avec chacun des composants individuels.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 1.6., 1.7.1., 1.12.1. et 2.1.1.1.

– Acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril: insuffisance rénale sévère.

LIPERTANCE (Servier)

atorvastatine (calcium) 10 mg		
péridopril, arginine 5 mg		
(éq. tert-butylamine 4 mg)		
amlodipine (bésilate) 5 mg		
compr. pellic.		
30	R/b \ominus	16,89 €
90	R/b \ominus	39,28 €

atorvastatine (calcium) 20 mg		
péridopril, arginine 5 mg		
(éq. tert-butylamine 4 mg)		
amlodipine (bésilate) 5 mg		
compr. pellic.		
30	R/b \ominus	21,25 €
90	R/b \ominus	49,34 €

atorvastatine (calcium) 20 mg		
péridopril, arginine 10 mg		
(éq. tert-butylamine 8 mg)		
amlodipine (bésilate) 5 mg		
compr. pellic.		
30	R/b \ominus	27,03 €
90	R/b \ominus	65,95 €

atorvastatine (calcium) 20 mg		
péridopril, arginine 10 mg		
(éq. tert-butylamine 8 mg)		
amlodipine (bésilate) 10 mg		
compr. pellic.		
30	R/b \ominus	30,24 €
90	R/b \ominus	77,55 €

atorvastatine (calcium) 40 mg		
péridopril, arginine 10 mg		
(éq. tert-butylamine 8 mg)		
amlodipine (bésilate) 10 mg		
compr. pellic.		
30	R/b \ominus	30,48 €
90	R/b \ominus	78,27 €

Posol. 1 compr. p.j.

TRINOMIA (Theobel)

acide acétylsalicylique 100 mg		
atorvastatine (calcium) 20 mg		
ramipril 2,5 mg		
gél.		
28	R/b \circ	15,31 €
98	R/b \circ	33,18 €

acide acétylsalicylique 100 mg		
atorvastatine (calcium) 20 mg		
ramipril 5 mg		
gél.		
28	R/b \circ	17,23 €
98	R/b \circ	37,96 €

acide acétylsalicylique 100 mg		
atorvastatine (calcium) 20 mg		
ramipril 10 mg		
gél.		
28	R/b \circ	21,22 €
98	R/b \circ	47,84 €

Posol. 1 gél. p.j.

2. Sang et coagulation

- 2.1. Antithrombotiques
- 2.2. Antihémorragiques
- 2.3. Médicaments de l'hématopoïèse

2.1. Antithrombotiques

Ce chapitre reprend successivement:

- les antiagrégants
- les anticoagulants
- les thrombolytiques.

Positionnement

– Les antithrombotiques sont utilisés pour le traitement et pour la prévention primaire et/ou secondaire dans diverses indications cardio-vasculaires. Les antiagrégants interfèrent avec l'agrégation plaquettaire. Les anticoagulants agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation.

Effets indésirables

– **Risque d'hémorragie avec tous les médicaments antithrombotiques.**

Précautions particulières

– **La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale en raison d'un risque accru d'hémorragie.**

– Interruption préopératoire des antithrombotiques [voir *Folia de juin 2011 et Folia d'avril 2016*].

- La décision d'interrompre la prise d'antithrombotiques lors d'une intervention, et le cas échéant la durée de l'interruption, dépend de plusieurs facteurs:
 - le patient et son profil de risque cardio-vasculaire: en cas d'interruption, y a-t-il un risque important de complications thromboemboliques?
 - le type d'intervention: s'agit-il d'une intervention avec un risque hémorragique élevé (p.ex. amygdalectomie, prostatectomie transurétrale ou chirurgie au niveau du segment postérieur de l'œil) ou avec un faible risque hémorragique (p.ex. chirurgie dentaire, chirurgie de la cataracte)?
- Les recommandations suivantes peuvent être données pour les différents antithrombotiques.

- Acide acétylsalicylique

- Patients avec un faible risque cardio-vasculaire: arrêter l'acide acétylsalicylique au moins 5 jours avant l'intervention, et le reprendre 24 heures après l'intervention.
- En présence d'une indication stricte d'un traitement antiagrégant, ne pas interrompre systématiquement l'acide acétylsalicylique:
 - en cas d'intervention avec un faible risque hémorragique, ne pas interrompre le traitement;
 - en cas d'intervention avec un risque hémorragique élevé, arrêter l'acide acétylsalicylique au moins 5 jours avant l'intervention. Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander de passer temporairement à l'héparine.

- Thiényridines

- Arrêter le clopidogrel 5 jours et le prasugrel au moins 7 jours avant une intervention programmée; la ticlopidine: 10 jours avant.
- Chez les patients porteurs d'un stent coronarien, une concertation préalable avec le cardiologue s'impose.
- Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander de passer temporairement à l'héparine.

- Dipyridamole

- Si l'on décide d'interrompre la prise de dipyridamole, arrêter au moins 2 jours avant l'intervention.

- *Ticagrélor*
 - Si l'on décide d'interrompre la prise de ticagrélor, arrêter au moins 7 jours avant l'intervention.
- *Héparine*
 - Intervention avec un faible risque hémorragique : ne pas interrompre l'héparine.
 - Intervention avec un risque hémorragique élevé: la décision d'interrompre ou non l'héparine dépend de l'indication du traitement.
- *Antagonistes de la vitamine K*
 - Intervention avec un faible risque hémorragique: ne pas interrompre l'antagoniste de la vitamine K.
 - Intervention avec un risque hémorragique élevé et un risque thromboembolique élevé: remplacer temporairement l'antagoniste de la vitamine K par une héparine de bas poids moléculaire.
 - Intervention avec un risque hémorragique élevé et un faible risque thromboembolique: interrompre temporairement sans remplacement par une héparine de bas poids moléculaire.
- *Anticoagulants oraux directs*
 - Intervention avec un faible risque hémorragique: interrompre la prise 24 heures avant l'intervention (ou 36 à 48 heures en cas d'insuffisance rénale).
 - Intervention avec risque hémorragique élevé: interrompre la prise 48 heures avant l'intervention (indépendamment de la fonction rénale, sauf pour le dabigatran: 72 à 96 heures en cas d'insuffisance rénale).
 - Pas de remplacement temporaire par une héparine de bas poids moléculaire.

2.1.1. ANTIAGRÉGANTS

Ce chapitre reprend successivement:

- l'acide acétylsalicylique
- les thiénoxydines (clopidogrel, prasugrel et ticlopidine)
- le dipyridamole
- le ticagrélor
- les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa
- l'époprosténol.

2.1.1.1. Acide acétylsalicylique

Positionnement

- Dans la prévention cardio-vasculaire *secondaire* après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, et dans un certain nombre de problèmes ischémiques aigus, l'acide acétylsalicylique reste le premier choix. L'acide acétylsalicylique (75-100 mg par jour, après une dose de charge unique de 160-300 mg) doit être administré aussi vite que possible à tout patient présentant un AIT ou un AVC mineur, des situations dans lesquelles une hémorragie est peu probable, et après exclusion de saignements en cas d'AVC grave. L'association acide acétylsalicylique + dipyridamole à libération modifiée (plus disponible en Belgique) apporte un léger bénéfice supplémentaire à plus long terme (*voir Folia de juin 2017 et Fiche de transparence AVC: prévention secondaire*).

- En prévention cardio-vasculaire *primaire* [*voir Folia de septembre 2012*

et Folia d'avril 2019], l'acide acétylsalicylique n'a pas de place, même chez les patients diabétiques [*voir Folia de septembre 2010 et Folia d'avril 2019*].

- Dans la fibrillation auriculaire, l'intérêt de l'acide acétylsalicylique en monothérapie en prévention antithrombotique est fortement mis en doute, y compris chez les patients à faible risque [*voir la Fiche de Transparence «Fibrillation auriculaire»*]. L'acide acétylsalicylique, en association au clopidogrel, a une place très limitée dans la fibrillation auriculaire lorsque les anticoagulants oraux sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons chez des patients avec un faible risque hémorragique [*voir Folia de novembre 2009*].

- L'acide acétylsalicylique est utilisé comme analgésique et antipyrétique, mais son rapport bénéfice/risque dans ces indications est moins favorable que celui du paracétamol (*voir 8.2.2.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Infarctus aigu du myocarde et angor instable.
- Accident vasculaire cérébral ischémique aigu confirmé par imagerie.
- Prévention secondaire dans les groupes de patients suivants:
 - patients souffrant d'angor stable ou instable;
 - patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde;
 - patients ayant déjà eu un AIT ou un AVC ischémique;

- patients souffrant d'artériopathie périphérique;
- patients ayant subi une angioplastie (coronaire ou périphérique) ou une chirurgie de revascularisation;
- certains patients avec une valvulopathie;
- certains patients avec une fibrillation auriculaire (voir rubrique «Positionnement»).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Ulcère gastro-duodéal actif.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale.

Effets indésirables

- Saignement: des effets indésirables tels que des hémorragies gastro-intestinales et centrales peuvent survenir même avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique, parfois déjà après la prise d'une seule dose.
- Irritation locale de la muqueuse gastrique, même à faibles doses, avec parfois des hémorragies gastriques graves; ce risque est plus faible avec les préparations d'acide acétylsalicylique sous forme soluble et les formes gastro-résistantes. Une protection de la muqueuse gastrique par un IPP est proposée chez les personnes âgées de plus de 80 ans et chez les patients à risque (voir 3.1.).
- Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques et présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Grossesse et allaitement

- Il est préférable d'éviter l'acide acétylsalicylique pendant la grossesse en raison de la suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation de doses élevées pendant le premier trimestre de la grossesse, et en raison d'un risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né en cas d'utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse. En cas d'utilisation chronique de doses élevées pendant le troisième trimestre de la grossesse, il existe un risque de prolongement de la grossesse et du travail, et de fermeture prématurée du canal artériel.
- L'utilisation de faibles doses d'acide acétylsalicylique (< 100 mg p.j.) à partir de la fin du premier trimestre peut être

utile chez les femmes avec un risque élevé de pré-éclampsie; il est recommandé d'arrêter la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement [voir *Folia d'avril 2016*].

– Allaitement: on ne dispose pas de données avec des doses faibles; l'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique pendant la période d'allaitement est déconseillée.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie, en particulier risque accru d'hémorragie gastro-intestinale, en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association d'acide acétylsalicylique à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Acide acétylsalicylique + AINS: suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique par certains AINS (étudié surtout avec l'ibuprofène). L'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'AINS quelques heures après l'acide acétylsalicylique.

Précautions particulières

- Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- Risque accru de saignement en cas de consommation excessive d'alcool et de prise d'acide acétylsalicylique.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict [voir *Folia de novembre 2014*].

Posologie

- Syndrome coronarien aigu (infarctus aigu du myocarde et angor instable): 300 mg aussi vite que possible après l'apparition des premiers symptômes, de préférence sous une forme soluble, suivi de 160 mg par jour pendant un mois, puis passer à la prévention secondaire (75 à 100 mg p.j.).
- Phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral ischémique (après exclusion d'une hémorragie cérébrale): première dose de 160 à 300 mg, suivie de 75 à 100 mg par jour.
- Prévention: 75 à 100 mg par jour.

Seules les préparations d'acide acétylsalicylique utilisées comme antiagrégants sont reprises ici; les préparations qui sont également indiquées dans la

fièvre et la douleur sont reprises en 8.2.2.

Préparations non gastro-résistantes

<i>ASPIRINE (Bayer) Ω₁</i>	
acide acétylsalicylique compr. sol. (séc.) 30 x 100 mg	3,87 €

Préparations gastro-résistantes

<i>ACETYLSALICYLIC ACID KRKA (KRKA) Ω₁</i>	
acide acétylsalicylique compr. gastro-résist. 84 x 100 mg	10,15 €
168 x 100 mg	19,09 €

<i>ASA EG (Eurogenerics) Ω₁</i>	
acide acétylsalicylique compr. gastro-résist. 84 x 100 mg	b O 7,10 €
100 x 100 mg	b O 7,52 €
168 x 100 mg	b O 8,45 €

<i>ASAFLOW (Takeda) Ω₁</i>	
acide acétylsalicylique compr. gastro-résist. 56 x 80 mg	b O 6,73 €
112 x 80 mg	b O 7,89 €
168 x 80 mg	b O 9,56 €
56 x 160 mg	10,80 €

<i>CARDIOASPIRINE (Bayer) Ω₁</i>	
acide acétylsalicylique compr. gastro-résist. 56 x 100 mg	7,96 €
84 x 100 mg	11,94 €

2.1.1.2. Thiénoxyridines

Ces antiagrégants sont des antagonistes irréversibles des récepteurs P2Y₁₂. Le clopidogrel et le prasugrel sont des prodrogues qui sont métabolisés dans le foie en un métabolite actif.

Positionnement

- Le clopidogrel en monothérapie n'a qu'une place limitée dans la prévention cardio-vasculaire, et il est utilisé surtout lorsque l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué ou n'est pas supporté.
- Le clopidogrel, en association à l'acide acétylsalicylique, a une place très limitée dans la fibrillation auriculaire: lorsque les anticoagulants oraux sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons chez des patients avec un faible risque hémorragique [voir *Folia de novembre 2009*].
- Le clopidogrel et le prasugrel ont une place dans certains syndromes coronariens aigus [voir *Folia de janvier 2008* et *Folia de juillet 2010*].
- La ticlopidine n'a qu'une place très limitée, entre autres en raison de ses effets indésirables hématologiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Clopidogrel:
 - après un infarctus du myocarde (à partir de quelques jours jusqu'à 35 jours), après un accident vasculaire cérébral ischémique (à partir de 7 jours jusqu'à 6 mois) ou chez les patients souffrant d'une artériopathie périphérique;
 - syndrome coronarien aigu (toujours en association à l'acide acétylsalicylique);
 - après ACTP élective et stent (en association avec l'AAS);
 - fibrillation auriculaire: prévention des affections thromboemboliques artérielles chez les patients avec un faible risque hémorragique qui ne peuvent être traités par un anticoagulant oral (toujours en association à l'acide acétylsalicylique).
- Prasugrel (toujours en association à l'acide acétylsalicylique): syndrome coronarien aigu avec angioplastie coronaire percutanée.
- Ticlopidine: prévention des affections thromboemboliques artérielles, p.ex. en cas d'angioplastie coronaire et périphérique, et dans certains types d'hémodialyse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Insuffisance hépatique.
- Prasugrel: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Ticlopidine: aussi antécédents de leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, purpura thrombocytopénique.

Effets indésirables

- Hémorragies.
- Toxicité hématologique, surtout avec la ticlopidine, moins avec le clopidogrel et le prasugrel: dépression médullaire (surtout neutropénie), purpura thrombotique thrombocytopénique.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thiénoxyridines à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Le clopidogrel est un substrat du CYP2C19 et un inhibiteur du CYP2B6 et CYP2C8 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*); la transformation du clopidogrel en son métabolite actif peut être freinée par les inhibiteurs de la pompe à protons (surtout l'oméprazole, l'éso-méprazole et dans une moindre mesure le lansoprazole), avec diminution de

l'effet antiagrégant; l'impact clinique de cette interaction n'est pas clair [voir 3.1.1.2. et Folia de janvier 2011 et Folia de juin 2013]. Lorsqu'il est essentiel d'administrer le clopidogrel concomitamment avec un IPP, il est plus prudent d'éviter l'(és)oméprazole.

– La ticlopidine est un inhibiteur du CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.

– Ticlopidine: un contrôle régulier de la formule sanguine est nécessaire.

Clopidogrel

Posol. prévention: 75 mg p.j. en 1 prise (une seule prise de 300 mg en cas de syndrome coronarien aigu)

CLOPIDOGREL APOTEX (Apotex)

clopidogrel (bésilate)			
compr. pellic.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,94 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	14,76 €

CLOPIDOGREL EG (Eurogenerics)

clopidogrel (bésilate)			
compr. pellic.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,94 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	16,50 €

CLOPIDOGREL (HCL) SANDOZ (Sandoz)

clopidogrel (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,94 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	14,76 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	16,50 €

CLOPIDOGREL (HCL) SANDOZ (PI-Pharma)

clopidogrel (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
84 x 75 mg	R/b	⊖	14,76 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	16,50 €
(importation parallèle)			

CLOPIDOGREL KRKA (KRKA)

clopidogrel (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,94 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	14,79 €
100 x 75 mg	R/b	⊖	16,74 €

CLOPIDOGREL MYLAN (Mylan)

clopidogrel (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
30 x 75 mg	R/b	⊖	8,18 €
90 x 75 mg	R/b	⊖	15,52 €

CLOPIDOGREL TEVA (Teva)

clopidogrel (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,94 €
100 x 75 mg	R/b	⊖	16,71 €

PLAVIX (Sanofi Belgium)

clopidogrel (hydrogénosulfate)			
compr. pellic.			
30 x 300 mg	U.H.		[47 €]

PLAVIX (PI-Pharma)

clopidogrel (hydrogénosulfate)			
compr. pellic.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,94 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	14,76 €
(importation parallèle)			

Prasugrel

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise; chez les patients âgés de plus de 75 ans et les patients pesant moins de 60 kg: 5 mg p.j.

EFIENT (Daiichi Sankyo) ▽

prasugrel (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	57,48 €
84 x 5 mg	R/b!	⊖	156,02 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	57,48 €
84 x 10 mg	R/b!	⊖	156,02 €

Ticlopidine

TICLID (Sanofi Belgium)

ticlopidine, chlorhydrate			
compr. pellic.			
60 x 250 mg	R/a!b!c!	⊖	22,98 €

TICLID (PI-Pharma)

ticlopidine, chlorhydrate			
compr. pellic.			
60 x 250 mg	R/a!b!c!	⊖	22,98 €
(importation parallèle)			

TICLOPIDINE TEVA (Teva)

ticlopidine, chlorhydrate			
compr. pellic.			
90 x 250 mg	R/a!b!c!	⊖	27,94 €

2.1.1.3. Dipyridamole

Positionnement

– En ce qui concerne le dipyridamole en monothérapie, les preuves d'efficacité dans la prévention cardio-vasculaire sont très faibles.

– Les études, dans lesquelles il a été démontré que l'association (fixe) dipyridamole + acide acétylsalicylique est un peu plus efficace que l'acide acétylsalicylique seul, en prévention secondaire après un AIT ou un AVC [voir Folia de juin 2017] ont toutes été réalisées avec le dipyridamol à libération modifiée (plus disponible en Belgique). Pour l'association dipyridamol à libération normale + acide acétylsalicylique, il n'existe aucune preuve d'efficacité dans cette indication.

– Le dipyridamole est parfois utilisé en intraveineux comme test diagnostique dans les affections coronariennes.

– L'angine de poitrine n'est pas une indication.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des complications thromboemboliques en cas de prothèse valvulaire, en association à un antagoniste de la vitamine K.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, bouffées de chaleur, hypotension.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association du dipyridamole à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Augmentation de l'effet de l'adénosine par le dipyridamole: une diminution de la dose d'adénosine s'impose.

Précautions particulières

- Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.

Posol.

- prévention en cas de prothèses valvulaires: 300 à 450 mg p.j. en plusieurs prises, en association à un antagoniste de la vitamine K

DIPYRIDAMOLE EG (Eurogenerics)

dipyridamole
compr. pellic. (séc.)
60 x 150 mg b! Ω 8,97 €

Associations

La spécialité Aggrenox® n'est plus commercialisée depuis décembre 2018.

2.1.1.4. Ticagrélol

Le ticagrélol est un antiagrégant chimiquement apparenté à l'adénosine; c'est un inhibiteur réversible du récepteur P2Y₁₂.

Positionnement

– La place du ticagrélol par rapport aux autres antiagrégants dans la prise en charge de la maladie coronarienne n'est pas claire. Il a principalement été étudié dans le syndrome coronarien aigu avec stent.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des événements thromboemboliques artériels, toujours en association à l'acide acétylsalicylique chez des patients
 - avec un syndrome coronarien aigu (pendant 12 mois);
 - avec des antécédents d'infarctus du myocarde et à risque thromboembolique élevé.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.

- Antécédent d'hémorragie intracrânienne.
- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Céphalées, dyspnée, hyperuricémie.
- Troubles de la conduction cardiaque (avec des pauses ventriculaires, surtout lors de l'instauration du traitement).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association du ticagrélol à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Le ticagrélol est un substrat et inhibiteur du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. en Tableau 1d. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- Prudence chez les patients avec un risque de bradycardie, ainsi que chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.

Posol.

- syndrome coronarien aigu: 180 mg p.j. en 2 prises
- antécédents d'infarctus du myocarde: 120 mg p.j. en 2 prises

BRILIQUE (AstraZeneca)

ticagrélol		
compr. pellic.		
60 x 60 mg	R/b! ○	68,96 €
168 x 60 mg	R/b! ○	164,09 €
56 x 90 mg	R/b! ○	73,72 €
168 x 90 mg	R/b! ○	202,81 €

2.1.1.5. Antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

L'abciximab (plus disponible en Belgique), l'eptifibatide et le tirofiban sont des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa qui interviennent dans l'agrégation plaquettaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Situations aiguës telles que l'angioplastie coronaire, l'angor instable résistant au traitement conventionnel et l'infarctus du myocarde sans onde Q, toujours en association à l'acide acétylsalicylique et l'héparine.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.

- Insuffisance hépatique.
- Eptifibatide: aussi insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels que AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Abciximab

La spécialité Reopro® n'est plus commercialisée depuis décembre 2018.

Eptifibatide

EPTIFIBATIDE ACCORD (Accord) 

eptifibatide sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 10 ml 2 mg/1 ml	U.H.	[10 €]
sol. perf. i.v. [flac.] 1 x 100 ml 0,75 mg/1 ml	U.H.	[30 €]

INTEGRILIN (GSK) 

eptifibatide sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 10 ml 2 mg/1 ml	U.H.	[10 €]
sol. perf. i.v. [flac.] 1 x 100 ml 0,75 mg/1 ml	U.H.	[31 €]

Tirofiban

AGGRASTAT (Correvio) 

tirofiban (chlorhydrate) sol. perf. i.v. [sac] 1 x 250 ml 0,05 mg/1 ml	U.H.	[161 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac.] 1 x 50 ml 0,25 mg/1 ml	U.H.	[161 €]

2.1.1.6. Époprosténol

L'époprosténol est une prostaglandine naturelle.

Indications (synthèse du RCP)

- En cas de dialyse rénale avec un risque hémorragique élevé, à la place de l'héparine.
- Hypertension pulmonaire.

Contre-indications

- Dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Bouffées de chaleur, céphalées, troubles gastro-intestinaux, douleur au niveau de la mâchoire.
- Hypotension, brady- et tachycardie.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de l'époprosténol à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

FLOLAN (GSK) 

époprosténol (sodium) sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., formule thermostable] 1 x 0,5 mg + 50 ml solv.	U.H.	[47 €]
1 x 1,5 mg + 2 x 50 ml solv.	U.H.	[58 €]
(médicament orphelin)		

VELETRI (Actelion)

époprosténol (sodium) sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.] 1 x 0,5 mg	U.H.	[47 €]
1 x 1,5 mg	U.H.	[58 €]

2.1.2. ANTICOAGULANTS

Ce chapitre reprend successivement:

- les anticoagulants oraux:
 - les antagonistes de la vitamine K
 - les anticoagulants oraux directs (AOD)
- les anticoagulants par voie parentérale:
 - les héparines: héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et héparinoïdes
 - la bivalirudine
 - le fondaparinux
 - la protéine C
 - l'antithrombine.

Positionnement

– Les avantages d'un traitement anticoagulant doivent toujours être mis en balance avec le risque hémorragique. Différentes échelles permettent d'évaluer le risque thromboembolique, dont l'échelle CHA₂DS₂-VASc fréquemment utilisée dans la fibrillation auriculaire [voir *Folia de mars* 2012]; pour le risque hémorragique, on utilise souvent l'échelle HAS-BLED [voir *Fiche de transparence «Fibrillation auriculaire»*].

– Thromboembolie veineuse: l'intérêt des anticoagulants est bien établi dans le traitement de même qu'en prévention dans les situations à risque élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, chirurgie abdominale ou pelvienne). En ce qui concerne la prévention dans les

situations associées à un moindre risque, il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

– Risque de thromboembolie artérielle ou thromboembolie artérielle avérée: les indications bien étayées sont les prothèses valvulaires, certaines formes de valvulopathies, les accidents ischémiques aigus et la fibrillation auriculaire (sauf chez les patients jeunes et les patients sans facteurs de risque cardiaques).

– L'héparine non fractionnée (classique) est encore utilisée pour une anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque très élevé de saignement, insuffisance rénale sévère).

– Pour la prévention de la thrombose veineuse profonde, on utilise des héparines de bas poids moléculaire, des antagonistes de la vitamine K ou des anticoagulants oraux directs (AOD).

– Pour le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, on utilise des héparines de bas poids moléculaire ou des anticoagulants oraux directs (AOD): leur efficacité et leur innocuité sont comparables. Pour la poursuite du traitement pendant quelques mois, on a recours aux antagonistes de la vitamine K ou aux AOD.

– Dans la fibrillation auriculaire, la prise en charge antithrombotique est aussi importante que celle du trouble du rythme (voir 1.8.). On peut utiliser les antagonistes de la vitamine K ou les AOD, avec une efficacité et une innocuité comparables [voir *Folia de mai 2014*, *Folia de janvier 2017* et les *Fiches de transparence «Fibrillation auriculaire»* et *AVC: Prévention secondaire*].

– Le fait de ne pas pouvoir monitorer un traitement par un AOD (surtout chez les patients insuffisants rénaux), la non-disponibilité d'antidote pour certains d'entre eux, le manque de données sur leur innocuité à long terme et le coût beaucoup plus élevé doivent être mis en balance avec la plus grande facilité d'utilisation des AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K [voir *Folia de janvier 2017*].

– Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, les antagonistes de la vitamine K sont le premier choix, et les AOD sont contre-indiqués.

2.1.2.1. Anticoagulants oraux

2.1.2.1.1. Antagonistes de la vitamine K

Les antagonistes de la vitamine K (anticoagulants coumariniques) inhibent la

synthèse hépatique des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X, ainsi que celle de la protéine C et de la protéine S, des inhibiteurs de la coagulation.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

– Les antagonistes de la vitamine K restent la seule option en cas de valvulopathie, et le choix correct chez bon nombre de patients lorsqu'une anticoagulation orale prolongée est souhaitée [voir *Folia de janvier 2008*, *Folia de mars 2012* et *Folia de janvier 2017*]. Ceci s'applique certainement à l'insuffisance rénale. L'allongement du temps de prothrombine permet d'évaluer l'effet des antagonistes de la vitamine K, et est exprimé en *International Normalized Ratio* (INR).

– Les antagonistes de la vitamine K disponibles en Belgique sont l'acénocoumarol (demi-vie de 8 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 48 heures après la dernière prise), la warfarine (demi-vie de 20 à 60 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 2 à 5 jours après la dernière prise) et la phenprocoumone (demi-vie de 140 à 160 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 1 à 2 semaines après la dernière prise).

– Les antagonistes de la vitamine K à longue demi-vie offrent une anticoagulation plus stable.

– La warfarine est l'antagoniste de la vitamine K le mieux étudié.

– Les antagonistes de la vitamine K sont souvent déjà instaurés au cours de l'héparinothérapie et l'héparine est poursuivie quelques jours jusqu'à ce que la valeur cible de l'INR soit atteinte.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement et prévention des affections thromboemboliques, comme dans la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, à la suite d'un traitement initial par l'héparine.

– Prothèses valvulaires cardiaques.

– Fibrillation auriculaire: en prévention secondaire (après un AIT ou un AVC), et chez la plupart des patients aussi en prévention primaire [voir *Fiches de transparence «Prise en charge de la fibrillation auriculaire»* et *«Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux»* et *Folia de janvier 2017*].

Contre-indications

– Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.

– Endocardite bactérienne aiguë.

- **Grossesse.**
- Insuffisance hépatique.
- Acénocoumarol et warfarine: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- **Les antagonistes de la vitamine K sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie.
- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rarement: nécrose cutanée, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- **Chez la femme enceinte, les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués: il existe un effet tératogène pendant le premier trimestre et un risque accru d'hémorragies chez le nouveau-né en cas d'administration en fin de grossesse; les héparines de bas poids moléculaire sont à préférer.**

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des antagonistes de la vitamine K à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Des médicaments et certaines denrées alimentaires peuvent influencer l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K par des mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (dans ce dernier cas, principalement par action sur leur métabolisme).
- Les interactions pharmacodynamiques s'appliquent aux trois antagonistes de la vitamine K disponibles. Les interactions pharmacocinétiques sont certainement valables pour la warfarine qui a été la plus étudiée, mais probablement aussi pour l'acénocoumarol.
- Les principales interactions sont reprises dans le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*
- La prudence s'impose lors de l'association de n'importe quel médicament. Il est nécessaire dans ce cas de mesurer plus fréquemment l'INR, surtout en cas d'association d'un médicament mentionné dans le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*
- Les antagonistes de la vitamine K sont des substrats du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La valeur cible de l'INR dans la plupart des indications est de 2 à 3, en présence de certaines prothèses valvulaires mécaniques de 2,5 à 3,5 [*voir Folia de février 2009*]. La posologie doit être adaptée en fonction de l'INR.
- Lors de toute modification de traitement (certainement en cas d'ajout ou d'arrêt d'un des médicaments mentionnés dans le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*) chez un patient traité par un antagoniste de la vitamine K, il convient de contrôler rapidement l'INR.
- Les patients âgés sont plus sensibles aux antagonistes de la vitamine K et il est plus difficile d'obtenir chez eux un INR stable.
- En l'absence de troubles hépatiques, une consommation alcoolique limitée à modérée ne semble pas influencer l'effet des antagonistes de la vitamine K. En cas de consommation alcoolique chronique exagérée, il peut être nécessaire d'administrer des doses de l'antagoniste de la vitamine K plus élevées par rapport à ce que l'on pouvait s'attendre (métabolisation hépatique accélérée). En cas d'excès occasionnel d'alcool (*binge drinking*), des variations importantes de l'INR ont été décrites, certainement chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.
- Certains patients sont, pour des raisons génétiques, particulièrement sensibles à la warfarine.
- **Surdosage:**
 - si l'INR < 5 ou en cas de saignement ne mettant pas la vie en danger: diminuer la dose de 10 à 20%;
 - si l'INR > 5 et qu'il y a un risque élevé d'hémorragie, ou si l'INR > 10: vitamine K (généralement par voie orale, *voir 14.2.1.4.*) et reprendre la warfarine à une dose 30% plus faible dès que l'INR ≤ 3;
 - si l'INR > 5 mais faible risque d'hémorragie: laisser tomber 1 à 3 doses et reprendre la warfarine à une dose 30% plus faible dès que l'INR ≤ 3;
 - en situation d'urgence, il convient de perfuser un concentré de complexe prothrombinique (CCP, un concentré des facteurs de coagulation II, VII, IX et X) ou éventuellement du plasma frais (pas un premier choix).

Posologie

- La posologie nécessaire pour atteindre le degré d'anticoagulation souhaité (INR) est très variable d'un individu à l'autre.

Tableau 2a. INFLUENCE DES MÉDICAMENTS SUR L'EFFET DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

L'information provient essentiellement d'observations avec la warfarine, mais on suppose que l'avertissement est également valable pour les autres antagonistes de la vitamine K. Lorsqu'une classe est mentionnée ci-dessous, les médicaments appartenant à cette classe ne sont plus repris séparément.

AUGMENTATION OU DIMINUTION DE L'EFFET

A été décrite avec

- les antitumoraux (divers)
- la phénytoïne
- les inhibiteurs de la protéase

AUGMENTATION DE L'EFFET

Une augmentation de l'effet a été constatée avec les classes et les médicaments suivants.

- | | |
|---|--|
| - A/NS | - ISRS |
| - Amiodarone | - Itraconazole |
| - Antibiotiques | - Lévothyroxine |
| - Antithrombotiques associés entre eux | - Mestérolone |
| - Bézafibrate | - Métronidazole |
| - Capécitabine | - Miconazole |
| - Céphalosporines (surtout la céfazoline) | - Nandrolone |
| - Cimétidine | - Propafénone |
| - Ciprofibrate | - Statines (surtout la fluvastatine et la rosuvastatine) |
| - Corticostéroïdes (surtout la dexaméthasone) | - Stiripentol |
| - Co-trimoxazole | - Sulfaméthoxazole |
| - Danazol | - Tamoxifène |
| - Disulfirame | - Tégafur |
| - Efavirenz | - Testostérone |
| - Fénofibrate | - Tibolone |
| - Fluconazole | - Voriconazole |
| - Fluorouracil | - Zafirlukast |

DIMINUTION DE L'EFFET

A été décrite avec les médicaments suivants.

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| - Aprépitant | - Mercaptopurine |
| - Azathioprine | - Millepertuis |
| - Bosentan | - Névirapine |
| - Carbamazépine | - Phénobarbital |
| - Colestipol | - Primidone |
| - Colestyramine | - Propylthiouracil |
| - Dabrafénib | - Rifampicine |
| - Elvitégravir | - Ritonavir |
| - Enzalutamide | - Thiamazole |
| - Fosaprépitant | - Vitamine K |
| - Fumée de cigarettes | |

- L'utilisation d'une dose de charge ne se fait plus.
- Chez les personnes âgées, en cas de malnutrition et en cas de prise de médicaments susceptibles de provoquer des interactions, des doses initiales plus faibles sont recommandées.

Posol. voir rubrique «Posologie»

Acénocoumarol

SINTROM (Merus Labs Luxco) $\text{G}_{\text{II}}^{\text{D}}$

acénocoumarol compr.	R/b O	6,85 €
100 x 1 mg compr. (séc. en 4)		
20 x 4 mg	R/b O	6,37 €

Phenprocoumone

MARCOUMAR (Meda Pharma) $\text{G}_{\text{II}}^{\text{D}}$

phenprocoumone compr. (séc. en 4)	R/b O	6,30 €
25 x 3 mg		

Warfarine

MAREVAN (Therabel) $\text{G}_{\text{II}}^{\text{D}}$

warfarine, sodium compr. (séc.)	R/b O	6,28 €
25 x 5 mg		

2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD)

Le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des AOD. Le dabigatran inhibe directement la thrombine; le dabigatran étéxilate est une prodrogue qui est métabolisée au niveau hépatique en son métabolite actif, le dabigatran. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Apixaban:
 - prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse de la hanche ou du genou);
 - prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
 - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
- Dabigatran:
 - prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;

- prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

– Edoxaban:

- prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

– Rivaroxaban:

- prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
- prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Insuffisance hépatique.
- Prothèses valvulaires.
- Dabigatran: aussi insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Les AOD sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.
- Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques.
- Rare: thrombopénie.
- Dabigatran: aussi suspicion d'un risque légèrement accru d'infarctus du myocarde.

Grossesse et allaitement

- On dispose de très peu de données quant à un éventuel effet néfaste de ces médicaments pendant la grossesse et l'allaitement; la plus grande prudence est de rigueur.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des anticoagulants oraux directs à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture

de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

– Le dabigatran est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– L'apixaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– L'édoxaban est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.

– Contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers chez les patients âgés de plus de 75 ans, ou lors de toute suspicion de diminution de la fonction rénale, indépendamment de l'âge du patient [voir *Folia de décembre 2017*].

– Lors du passage d'une héparine fractionnée à un AOD, il convient d'arrêter immédiatement l'héparine (pas de période de chevauchement).

– En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés. Pour le dabigatran, l'idarucizumab, un anticorps monoclonal, est utilisé comme antidote (voir 20.1.1.4. et *Folia de mai 2016*). Des études avec d'autres antidotes sont en cours.

– Une surveillance de routine de l'effet du traitement anticoagulant n'est actuellement pas possible.

– Dabigatran: la prudence s'impose chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.

Apixaban

Posol.

- prévention primaire de la TVP: 5 mg p.j. en 2 prises

- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire: 10 mg p.j. en 2 prises; au lieu de 5 mg p.j. en 2 prises si > 80 j, < 60 kg ou insuffisance rénale sévère

- traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 20 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours, ensuite 10 mg p.j. en 2 prises

- prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 5 mg p.j. en 2 prises

Dabigatran

Posol.

- prévention primaire de la TVP: 220 mg p.j. en 1 prise

- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire: 300 mg p.j. en 2 prises; 220 mg p.j. en 2 prises si > 80 ans, insuffisance rénale modérée ou chez les patients avec un risque hémorragique élevé et un risque thromboembolique faible

- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 300 mg p.j. en 2 prises; 220 mg p.j. en 2 prises si > 80 ans, insuffisance rénale modérée, ou chez les patients avec un risque élevé d'hémorragie

PRADAXA (Boehringer Ingelheim) ▽ 

dabigatran, éteixilate

gél.

10 x 75 mg	R/b!	○	19,73 €
60 x 75 mg	R/b!	○	86,63 €
10 x 110 mg	R/b!	○	19,73 €
60 x 110 mg	R/b!	○	86,63 €
180 x 110 mg	R/b!	○	241,37 €
60 x 150 mg	R/b!	○	86,63 €
180 x 150 mg	R/b!	○	241,37 €

Édoxaban

Posol.

- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire: 60 mg p.j. en 1 prise; 30 mg p.j. en 1 prise si < 60 kg ou insuffisance rénale modérée ou sévère

- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 60 mg p.j. en 1 prise; 30 mg p.j. en 1 prise si < 60 kg ou insuffisance rénale modérée ou sévère

LIXIANA (Daiichi Sankyo) ▽ ▽ 

édoxaban (tosilate)

compr. pellic.

10 x 15 mg	R/b!	○	32,11 €
28 x 30 mg	R/b!	○	78,05 €
98 x 30 mg	R/b!	○	250,03 €
28 x 60 mg	R/b!	○	78,05 €
98 x 60 mg	R/b!	○	250,03 €

ELIQUIS (Bristol-Myers Squibb) ▽ 

apixaban

compr. pellic.

20 x 2,5 mg	R/b!	○	49,39 €
60 x 2,5 mg	R/b!	○	86,63 €
168 x 2,5 mg	R/b!	○	225,91 €
56 x 5 mg	R/b!	○	81,47 €
168 x 5 mg	R/b!	○	225,91 €

Rivaroxaban

Posol.

- prévention primaire de la TVP: 10 mg p.j.
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire: 20 mg p.j. en 1 prise; 15 mg p.j. en 1 prise en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 30 mg p.j. en 2 prises pendant 21 jours, suivi de 20 mg p.j. en 1 prise

XARELTO (Bayer) ▼ ▽ (R)

rivaroxaban
compr. pellic.

10 x 10 mg	R/b! O	33,37 €
30 x 10 mg	R/b! O	86,60 €
98 x 10 mg	R/b! O	250,03 €
28 x 15 mg	R/b! O	95,18 €
42 x 15 mg	R/b! O	125,75 €
98 x 15 mg	R/b! O	250,03 €
28 x 20 mg	R/b! O	95,18 €
98 x 20 mg	R/b! O	250,03 €

2.1.2.2. Anticoagulants par voie parentérale

2.1.2.2.1. Héparines

2.1.2.2.1.1. Héparines non fractionnées

Positionnement

- Voir 2.1.2.
- Les héparines non fractionnées (classiques) sont de moins en moins utilisées dans la prévention thromboembolique veineuse.
- Elles ont pour avantages que leur effet est rapidement réversible et qu'elles ne sont pas éliminées par voie rénale.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde; aussi en prévention dans certaines interventions chirurgicales.
- Infarctus aigu du myocarde, angor instable.
- Prévention d'une thrombose au niveau d'une voie centrale et en cas de circulation extracorporelle, par ex. en cas de dialyse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie due aux héparines.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie (même dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement),

hyperkaliémie (voir Intro.6.2.7.), augmentation transitoire des enzymes hépatiques.

- Rare: réactions allergiques; ostéoporose et alopecie en cas d'utilisation prolongée (p.ex. en cas de grossesse).

Grossesse et allaitement

- Les héparines sont considérées comme sûres pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'héparinothérapie sera si possible interrompue peu de temps avant l'accouchement en raison du risque d'hémorragie.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparines à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

- Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- Suivre le temps de thromboplastine partielle activé (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT ou temps de céphaline activé, TCA) en cas d'utilisation à des fins thérapeutiques.
- Suivre le taux de plaquettes en cas de traitement de plus de 5 jours, surtout pendant les premières semaines de traitement.
- Suivre la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.
- Antidote: protamine 1.000 UI par voie intraveineuse par 1.000 UI d'héparine (à renouveler si nécessaire, voir 20.1.1.2.).

Posol.

- traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire
 - perfusion intraveineuse: 20.000 à 40.000 UI par 24 heures, après un bolus intraveineux de 5.000 ou 10.000 UI
 - injections intraveineuses: 5.000 à 10.000 UI toutes les 4 à 6 heures (avec augmentation du risque d'hémorragie lors des pics de l'effet anticoagulant)
 - injections sous-cutanées: 10.000 UI toutes les 8 heures
- infarctus et angor instable: perfusion de 30.000 UI par 24 heures, après un bolus intraveineux de 5.000 ou 10.000 UI

HEPARINE LEO (Leo) $\mathcal{G}\mathcal{H}$

héparine, sodium
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
10 x 10 ml 100 UI/1 ml R/ 33,67 €
50 x 5 ml 5.000 UI/1 ml U.H. [124 €]

HEPARINE NATRIUM B. BRAUN (B. Braun) $\mathcal{G}\mathcal{H}$

héparine, sodium
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
10 x 5 ml 5.000 UI/1 ml U.H. [24 €]

2.1.2.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire**Positionnement**

- Voir 2.1.2.
- Les héparines de bas poids moléculaire ont une longue demi-vie et une biodisponibilité élevée.
- En l'absence d'études comparatives directes, il n'est pas prouvé que les différentes molécules au sein de ce groupe diffèrent entre elles en termes d'efficacité et d'effets indésirables.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.
- Prévention primaire de la thrombose veineuse profonde lors d'interventions à risque thrombogène modéré à élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, abdominale ou pelvienne), ou en cas d'immobilisation prolongée chez des patients avec un risque thromboembolique élevé.
- Angor instable et syndrome coronarien aigu, en association à l'acide acétylsalicylique.
- Accident vasculaire cérébral ischémique aigu (confirmé par imagerie), en association à l'acide acétylsalicylique.
- En remplacement des antagonistes de la vitamine K pendant la grossesse ou en cas d'intervention avec un risque hémorragique élevé.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle dans l'hémodialyse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie due aux héparines.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Nadroparine: aussi insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie (risque moindre par rapport aux héparines non fractionnées).
- Hyperkaliémie (voir Intro.6.2.7.).

- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; ostéoporose et alopecie en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

- Les héparines de bas poids moléculaire sont considérées comme sûres pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'héparinothérapie sera si possible interrompue peu de temps avant l'accouchement.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparines de bas poids moléculaire à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

- Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- Un suivi clinique minutieux est recommandé en cas d'insuffisance rénale et chez les patients extrêmement maigres.
- Suivre le taux de plaquettes en cas de traitement de plus de 5 jours, surtout pendant les premières semaines de traitement.
- Suivre la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.
- Antidote: la protamine ne neutralise que partiellement l'effet des héparines de bas poids moléculaire: 1.400 UI de protamine par voie intraveineuse neutralisent environ 1.000 UI anti-Xa d'une héparine de bas poids moléculaire (à renouveler si nécessaire) (pour la protamine, voir 20.1.1.2.).

Posologie

- Les héparines de bas poids moléculaire sont administrées par voie sous-cutanée et ne nécessitent généralement pas de monitoring. Une adaptation de la dose s'impose en cas d'insuffisance rénale.
- Les concentrations des héparines de bas poids moléculaire dans les diverses spécialités sont exprimées ci-dessous en unités d'activité anti-facteur Xa (UI anti-Xa).
- La posologie mentionnée pour chaque produit est celle du traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et celle de la prévention des thromboembolies veineuses chez les patients avec un faible

risque thromboembolique. En cas de risque thromboembolique élevé, les doses seront plus élevées. Lors d'interventions chirurgicales, il n'est pas clairement établi si la première dose doit être administrée avant ou après l'intervention.

– La durée de traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire est généralement de 10 jours, après quoi le traitement est poursuivi par un antagoniste de la vitamine K ou un AOD.

Daltéparine

FRAGMIN (Pfizer)

daltéparine, sodium	
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]	
10 x 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml	R/b ○ 26,01 €
10 x 5.000 UI anti-Xa/0,2 ml	R/b ○ 41,21 €

Posol.
 - traitement: 200 UI anti-Xa/kg/j. en 1 à 2 injections
 - prévention: 2.500 UI anti-Xa p.j. en 1 injection, en cas de risque élevé 5.000 UI anti-Xa p.j. en 1 à 2 injections

Énoxaparine

CLEXANE (Sanofi Belgium)

énoxaparine, sodium	
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]	
10 x 2.000 UI anti-Xa/0,2 ml (20 mg/0,2 ml)	R/b ○ 24,38 €
10 x 4.000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml)	R/b ○ 39,00 €
10 x 6.000 UI anti-Xa/0,6 ml (60 mg/0,6 ml)	R/b ○ 45,33 €
10 x 8.000 UI anti-Xa/0,8 ml (80 mg/0,8 ml)	R/b ○ 51,61 €
10 x 10.000 UI anti-Xa/1 ml (100 mg/1 ml)	R/b ○ 57,94 €
10 x 12.000 UI anti-Xa/0,8 ml (120 mg/0,8 ml)	R/b ○ 79,75 €
10 x 15.000 UI anti-Xa/1 ml (150 mg/1 ml)	R/b ○ 83,28 €

Posol.
 - traitement: 150 UI/kg/j. en 1 injection, ou 100 UI/kg toutes les 12 heures
 - prévention: 2000 UI, en cas de risque élevé et d'immobilisation prolongée 4000 UI p.j. en 1 injection

Nadroparine

FRAXIPARINE (Aspen)

nadroparine, calcium	
sol. inj. i.v./s.c./i.artér. [flac.]	
10 x 5 ml 9.500 UI anti-Xa/1 ml	U.H. [213 €]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]	
10 x 2.850 UI anti-Xa/0,3 ml	R/b ○ 23,65 €
10 x 3.800 UI anti-Xa/0,4 ml	R/b ○ 29,01 €
10 x 5.700 UI anti-Xa/0,6 ml	R/b ○ 36,99 €
10 x 7.600 UI anti-Xa/0,8 ml	R/b ○ 47,10 €
10 x 9.500 UI anti-Xa/1 ml	R/b ○ 57,26 €

Posol.
 - traitement: 86 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures
 - prévention: 2.850 UI anti-Xa, en cas de risque élevé et d'immobilisation prolongée jusqu'à 5.700 UI anti-Xa, p.j. en 1 injection

FRAXODI (Aspen)

nadroparine, calcium	
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]	
10 x 11.400 UI anti-Xa/0,6 ml	R/b ○ 77,94 €
10 x 15.200 UI anti-Xa/0,8 ml	R/b ○ 100,85 €
10 x 19.000 UI anti-Xa/1 ml	R/b ○ 123,72 €

Posol. traitement: 171 UI anti-Xa/kg/j. en 1 injection

Tinzaparine

INNOHEP (Leo)

tinzaparine, sodium	
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]	
10 x 2.500 UI anti-Xa/0,25 ml	R/b ○ 25,55 €
10 x 3.500 UI anti-Xa/0,35 ml	R/b ○ 31,13 €
10 x 4.500 UI anti-Xa/0,45 ml	R/b ○ 37,35 €
10 x 10.000 UI anti-Xa/0,5 ml	R/b ○ 74,21 €
10 x 14.000 UI anti-Xa/0,7 ml	R/b ○ 100,18 €
10 x 18.000 UI anti-Xa/0,9 ml	R/b ○ 119,91 €

Posol.
 - traitement: 175 UI anti-Xa/kg/j. en 1 injection
 - prévention: 50 UI anti-Xa/kg/j. en 1 injection

2.1.2.2.1.3. Héparinoïdes

Le danaparoïde est un héparinoïde de bas poids moléculaire.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention et traitement de la thrombose veineuse profonde, à la place d'héparines, en cas (d'antécédents) de thrombopénie due aux héparines.

Contre-indications

– Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
 – Endocardite bactérienne aiguë.

– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques, rash.
- Rare: thrombopénie.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparinoïdes à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Danaparoïde

ORGARAN (Aspen) G_{IF}

danaparoïde, sodium
sol. inj./perf. i.v./s.c. [amp.]
10 x 750 UI anti-Xa/0,6 ml
U.H. [457 €]

2.1.2.2.2. Bivalirudine

La bivalirudine inhibe directement la thrombine.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Anticoagulation en cas d'intervention coronaire percutanée.
- Angor instable ou infarctus de myocarde sans sus-décalage du segment ST, chez des patients devant bénéficier d'une intervention urgente.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Prothèses valvulaires.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

– On dispose de très peu de données quant à un éventuel effet néfaste de ces médicaments pendant la grossesse; la plus grande prudence est de rigueur.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de la bivalirudine à

d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés.
- Il n'est pas possible de monitorer le traitement anticoagulant.

BIVALIRUDIN ACCORD HEALTHCARE
(Accord) ∇ G_{IF}

bivalirudine
sol. inj./perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 250 mg U.H. [191 €]

2.1.2.2.3. Fondaparinux

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique spécifique du facteur Xa.

Positionnement

– Voir 2.1.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure, et chez les patients à risque élevé en cas de chirurgie abdominale et d'immobilisation.
- Syndrome coronarien aigu (angor instable et infarctus du myocarde).
- Thrombose veineuse superficielle aiguë symptomatique et étendue des membres inférieurs.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques, rash.
- Rare: anémie, thrombopénie.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association du fondaparinux à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- Pour l'insuffisance rénale et l'interruption préopératoire: voir 2.1.
- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés.

– Il n'est pas possible de monitorer le traitement anticoagulant.

Posol. prévention: 2,5 mg p.j. en 1 injection

ARIXTRA (Aspen) 

fondaparinux, sodium
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
10 x 2,5 mg/0,5 ml U.H. [43 €]
(i.v.: exceptionnellement, voir RCP)

2.1.2.2.4. Protéine C

La protéine C est un dérivé du plasma humain.

Indications (synthèse du RCP)

– Hypercoagulabilité due à un déficit congénital en protéine C.

Effets indésirables

– Hémorragie.
– Réactions d'hypersensibilité.
– Risque de transmission d'infections comme avec tous les dérivés du sang.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de la protéine C à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

CEPROTIN (Baxalta)

protéine C (plasma humain)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 UI + 5 ml solv. U.H. [876 €]
1 x 1.000 UI + 10 ml solv. U.H. [1.751 €]

2.1.2.2.5. Antithrombine

L'antithrombine est un dérivé du plasma humain.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention et traitement des accidents thromboemboliques chez les patients avec un déficit congénital ou acquis en antithrombine.

Contre-indications

– Antécédents de thrombocytopenie induite par les héparines.

Effets indésirables

– Hémorragie.
– Réactions d'hypersensibilité.
– Risque de transmission d'infections comme avec tous les dérivés du sang.
– Rare: thrombopénie.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de l'antithrombine à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

CONCENTRE D'ANTITHROMBINE III BAXALTA (Baxalta)

antithrombine (plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 UI + 10 ml solv. U.H. [194 €]
1 x 1.000 UI + 20 ml solv. U.H. [383 €]
(avec aiguilles et set de perfusion)

2.1.3. THROMBOLYTIQUES

Les thrombolytiques permettent de dissoudre des thrombi récents en transformant le plasminogène en plasmine qui exerce une activité fibrinolytique.

Indications (synthèse du RCP)

– Altéplase: infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire, AVC ischémique.
– Ténecteplase: infarctus aigu du myocarde.
– Urokinase: embolie pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse.

Contre-indications

– Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
– Endocardite bactérienne, péricardite.
– Pancréatite aiguë.
– Insuffisance hépatique.
– Insuffisance rénale sévère.
– Altéplase dans l'indication AVC: aussi convulsions, antécédents d'AVC sévère, d'AVC dans les 3 derniers mois ou d'AVC chez les diabétiques; hyper- ou hypoglycémie.
– Urokinase: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Hémorragie.
– Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thrombolytiques à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Altéplase*ACTILYSE (Boehringer Ingelheim)*

altéplase (biosynthétique)		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1 x 20 mg + 20 ml solv.	U.H.	[166 €]
1 x 50 mg + 50 ml solv.	U.H.	[415 €]

(contient: gentamicine)

Ténecteplase*METALYSE (Boehringer Ingelheim)*

ténecteplase (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
1 x 8.000 U + 8 ml solv.	U.H.	[715 €]
1 x 10.000 U + 10 ml solv.	U.H.	[766 €]

Urokinase*ACTOSOLV (Eumedica) UH*

urokinase		
sol. inj./perf. (pdr) i.v./i.artér. [flac.]		
1 x 100.000 UI	U.H.	[59 €]
1 x 600.000 UI	U.H.	[329 €]

2.1.4. AUTRES ANTITHROMBOTIQUES

Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides extraits de la muqueuse intestinale de porcs.

Indications (synthèse du RCP)

– Maladie veino-occlusive hépatique sévère dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Contre-indications

– Utilisation concomitante d'un traitement thrombolytique.

Effets indésirables

– Hémorragie.
– Hypotension.
– Vomissements.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

DEFITELIO (Jazz Pharmaceuticals) ▼ ▽

défibrotide		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
10 x 200 mg/2,5 ml	R/	4.515,60 €

(médicament orphelin)

2.2. Antihémorragiques

Ce chapitre reprend successivement:

- les facteurs de coagulation
- les antifibrinolytiques
- l'étamsylate
- les préparations à usage local.

Les autres produits utilisés dans le cadre d'hémorragies sont les suivants.

- Protamine: antidote des héparines (voir 2.1.2.2.1. et 20.1.1.2.).
- Vitamine K: antidote des antagonistes de la vitamine K (voir 2.1.2.1.1. et 14.2.2.2.).
- Idarucizumab: anticorps monoclonal utilisé comme antidote du dabigatran en cas de surdosage (voir 20.1.1.4. et *Folia de mai* 2016).
- Desmopressine (voir 5.5.2.), un analogue de l'hormone antidiurétique: antihémorragique en cas de dysfonctionnement plaquettaire, dans les formes mineures d'hémophilie A (hémophilie classique) ou dans la maladie de von Willebrand, souvent en association à un antifibrinolytique. Elle est utilisée en outre comme hémostatique chez des patients cirrhotiques et urémiques ou après chirurgie cardio-pulmonaire.
- Somatostatine (voir 5.5.5.): traitement des hémorragies gastro-intestinales secondaires à un ulcère ou à une gastrite érosive.

2.2.1. FACTEURS DE COAGULATION

Les facteurs de coagulation sont indiqués en cas d'hémorragies liées à une carence en ceux-ci. Ils sont préparés à partir de plasma humain (dérivés du plasma) ou produits par la technologie recombinante. Lors de la préparation de dérivés du plasma, on fait appel à des méthodes d'inactivation virale, comme p.ex. le solvant/détergent, le traitement par la chaleur ou la nanofiltration.

Les facteurs de coagulation biosynthétiques VII, VIII et IX sont appelés respectivement eptacog alfa, octocog alfa et nonacog alfa. L'efmoroctocog alfa, le lonoctocog alfa, le moroctocog alfa, le simoctocog alfa, le turoctocog alfa et le susoctocog alfa sont des analogues biosynthétiques du facteur VIII. L'albutrèpénonacog alfa, l'eftrènonacog alfa et le nonacog gamma sont des analogues biosynthétiques du facteur IX.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement et prophylaxe des hémorragies liées à une carence congénitale en facteurs de coagulation ou (pour certains produits) liées à une hémophilie acquise.

Contre-indications

- Facteur IX: coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Concentré de complexe prothrombinique: angor, antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Facteurs de coagulation activés: coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), affections hépatiques sévères, infarctus du myocarde, thrombose aiguë et/ou embolie.

Effets indésirables

- Risque de réactions d'hypersensibilité parfois graves.
- Risque de transmission d'infections avec les dérivés du sang.
- Risque d'apparition d'anticorps neutralisants.

Facteur VIII ou antihémophilique A

ADVATE (Baxalta)

octocog alfa (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]	
250 UI + 2 ml solv.	R/a! O 257,44 €
500 UI + 2 ml solv.	R/a! O 499,57 €
1.000 UI + 2 ml solv.	R/a! O 983,79 €
1.500 UI + 2 ml solv.	R/a! O 1.475,91 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 1.829,63 €
3.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 2.739,82 €

ADYNOVI (Baxalta) ▼

ruriocog alfa pégol (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]	
500 UI + 2 ml solv.	R/a! O 499,57 €
1.000 UI + 2 ml solv.	R/a! O 983,78 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a! O 1.829,64 €

AFSTYLA (CSL Behring) ▼

lonocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	246,66 €
500 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	483,90 €
1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	956,42 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.795,58 €

ELOCTA (Swedish Orphan) ▼

efmorocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
250 UI + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	257,45 €
500 UI + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	499,57 €
1.000 UI + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	983,78 €
1.500 UI + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	1.475,92 €
2.000 UI + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	1.829,64 €
3.000 UI + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	2.739,82 €

FACTANE (C.A.F. - D.C.F.)

facteur VIII (plasma humain)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1.000 UI + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	856,65 €

HELIXATE NEXGEN (CSL Behring)

ocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	821,01 €

KOVALTRY (Bayer) ▼

ocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
250 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	213,45 €
500 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	417,67 €
1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	821,04 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.512,95 €
3.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	2.330,25 €

NOVOEIGHT (Novo Nordisk)

turocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
250 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	248,68 €
500 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	488,10 €
1.000 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	966,94 €
1.500 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	1.445,80 €
2.000 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	1.829,63 €
3.000 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	2.739,28 €

NUWIQ (Octapharma) ▼

simocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
250 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	241,30 €
500 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	473,36 €
1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	937,46 €
2.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.778,31 €

OBIZUR (Baxalta) ▼ ▽

susocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
500 UI + 1 ml solv.	U.H. [1.076 €]	
(uniquement en cas d'hémophilie acquise)		

OCTANATE (Octapharma)

facteur VIII (plasma humain)		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	224,04 €
500 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	438,84 €
1.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	868,42 €

RECOMBINATE (Baxalta)

ocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 UI + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	232,61 €
500 UI + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	450,57 €
1.000 UI + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	886,37 €

REFACTO AF (Pfizer)

morocotocog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [ser. préremplie]		
250 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	211,24 €
500 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	413,27 €
1.000 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	817,30 €
2.000 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	1.625,43 €
3.000 UI + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	2.433,39 €

Facteur von Willebrand**WILFACTIN (C.A.F. - D.C.F.)**

facteur von Willebrand (plasma humain)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1.000 UI + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	895,05 €

Facteur VIII + facteur von Willebrand**HAEMATE P (CSL Behring)**

facteur VIII (plasma humain) 500 UI		
facteur von Willebrand (plasma humain) 1.200 UI		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	380,54 €
facteur VIII (plasma humain) 1.000 UI		
facteur von Willebrand (plasma humain) 2.400 UI		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 15 ml solv.	R/a ¹ ○	751,82 €
(aussi en cas d'hémophilie acquise)		

WILATE (Octapharma)

facteur VIII (plasma humain) 500 UI		
facteur von Willebrand (plasma humain) 500 UI		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	386,22 €
facteur VIII (plasma humain) 1.000 UI		
facteur von Willebrand (plasma humain) 1.000 UI		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	763,18 €

Facteur IX ou antihémophilique B**ALPROLIX (Swedish Orphan) ▼**

eftrénonacog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
250 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	362,21 €
500 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	696,10 €
1.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.406,75 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	2.774,57 €
3.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	3.989,16 €
(médicament orphelin)		

BENEFIX (Pfizer)

nonacog alfa (biosynthétique)		
sol. perf. (pdr + solv.) i.v.		
	[flac. + ser. préremplie]	
500 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	309,27 €
1.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	609,29 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.209,31 €
(médicament orphelin)		

IDELVION (CSL Behring) ▼

albutrénénonacog alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	549,80 €
500 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.090,35 €
1.000 UI + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	2.171,43 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	4.333,62 €
(médicament orphelin)		

OCTANINE (Octapharma)

facteur IX (plasma humain)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
500 UI + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	249,47 €
1.000 UI + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	489,72 €

RIXUBIS (Baxalta) ▼

nonacog gamma (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	R/a!	159,27 €
250 UI + 5 ml solv.	R/a!	309,27 €
500 UI + 5 ml solv.	R/a!	609,29 €
1.000 UI + 5 ml solv.	R/a!	1.209,32 €
2.000 UI + 5 ml solv.	R/a!	

Facteur XIII
CLUVOT (CSL Behring) ▼

facteur XIII (plasma humain)		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 UI + 4 ml solv.	U.H.	[133 €]

Concentré de complexe prothrombinique
COFACT (Sanquin)

facteur II 140 à 350 UI		
facteur VII 70 à 200 UI		
facteur IX 250 UI		
facteur X 140 à 350 UI		
protéine C 111 à 390 UI		
protéine S 10 à 80 UI		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 10 ml solv.	U.H.	[148 €]
(plasma humain)		

facteur II 280 à 700 UI		
facteur VII 140 à 400 UI		
facteur IX 500 UI		
facteur X 280 à 700 UI		
protéine C 222 à 780 UI		
protéine S 20 à 160 UI		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 20 ml solv.	U.H.	[297 €]
(plasma humain)		

CONFIDEX (CSL Behring)

facteur II 400 à 960 UI		
facteur VII 200 à 500 UI		
facteur IX 400 à 620 UI		
facteur X 440 à 1.200 UI		
protéine C 300 à 900 UI		
protéine S 240 à 760 UI		
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 20 ml solv.	U.H.	[309 €]
(plasma humain)		

OCTAPLEX (Octapharma)

facteur II 220 à 760 UI		
facteur VII 180 à 480 UI		
facteur IX 500 UI		
facteur X 360 à 600 UI		
protéine C 140 à 620 UI		
protéine S 140 à 640 UI		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 20 ml solv.	U.H.	[300 €]
(plasma humain)		

Facteurs de coagulation activés
FEIBA (Baxalta)

FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, contenant les facteurs activés du complexe prothrombinique, plasma humain)		
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1.000 U + 20 ml solv.	U.H.	[792 €]
(principalement facteur VIIa; aussi en cas d'hémophilie acquise)		

NOVOSEVEN (Novo Nordisk) ▽

eptacog alfa (activé, biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]		
50.000 UI + 1 ml solv.	U.H.	[592 €]
100.000 UI + 2 ml solv.	U.H.	[1.183 €]
250.000 UI + 5 ml solv.	U.H.	[2.957 €]
(aussi en cas d'hémophilie acquise)		

Fibrinogène
FIBRYGA (Octapharma) ▼

fibrinogène (plasma humain)		
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 1 g	U.H.	[419 €]

RIASTAP (CSL Behring)

fibrinogène (plasma humain)		
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 1 g	U.H.	[419 €]

2.2.2. ANTIFIBRINOLYTIQUES
Positionnement

– L'utilisation chronique d'antifibrinolytiques n'est pas indiquée en prévention des hémorragies, certainement pas chez les patients avec un risque accru de thrombose.

Indications (synthèse du RCP)

– Acide tranexamique: ménorragies (p.ex. à la suite de la mise en place d'un dispositif intra-utérin cuivré), certains types d'interventions chirurgicales (prostatectomie, amygdalectomie, extraction dentaire).

– Aprotinine: prévention des hémorragies lors d'un pontage aorto-coronarien chez des patients à haut risque d'hémorragie.

Contre-indications

– Thromboembolie artérielle ou veineuse ou antécédents de telles affections.

– Antécédents de convulsions.

– Acide tranexamique: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Acide tranexamique: insuffisance rénale sévère, effets indésirables gastro-intestinaux, formation de thrombus au niveau de l'uretère ou de la vessie en cas de saignement au niveau des voies urinaires.

– Aprotinine: choc anaphylactique, insuffisance rénale, thrombose, ischémie.

Interactions

– Risque accru de thrombose en association avec des médicaments augmentant le risque thrombo-embolique (p.ex. les estrogènes).

Acide tranexamique

<i>Posol. per os: 2 à 4,5 g p.j. en 1 à plusieurs prises</i>
--

EXACYL (Sanofi Belgium) 

acide tranexamique			
compr. pellic.			
100 x 250 mg	R/b O		19,94 €
20 x 500 mg	R/b O		13,01 €
sol. (unidose)			
10 x 1 g/10 ml	R/b O		13,52 €
sol. inj. i.v. [amp.]			
6 x 500 mg/5 ml	R/b O		12,11 €

Aprotinine**TRASYLOL (Nordic Pharma) **

aprotinine			
sol. inj./perf. i.v. [flac.]			
1 x 500.000 UIK/50 ml U.H.		[74 €]	

2.2.3. ÉTAMSYLATE**Positionnement**

– L'étamsylate, un hémostatique aspécifique, est utilisé sans beaucoup d'arguments dans des hémorragies sans origine précise. En présence d'une hémorragie, il faut d'abord chercher à en découvrir l'origine.

Effets indésirables

– Céphalées, rash, hyperthermie.
 – Administration orale: aussi troubles gastro-intestinaux.
 – Administration intraveineuse: aussi hypotension.

DICYNONE (Vifor)

étamsylate			
compr. (séc.)			
20 x 250 mg	R/		11,85 €
sol. inj./buv. i.m./i.v./or. [amp.]			
6 x 250 mg/2 ml	R/		8,84 €

2.2.4. PRÉPARATIONS À USAGE LOCAL**Positionnement**

– Ces préparations sont proposées pour favoriser l'hémostase et la cicatrisation,

p.ex. lors d'interventions chirurgicales. On ne dispose pas de preuves d'efficacité sur des critères d'évaluation cliniques.

Effets indésirables

– Risque de transmission d'infections avec les dérivés du sang.

ARTISS (Baxter) 

composant I			
aprotinine 3.000 UIK/1 ml			
fibrinogène (plasma humain) 91 mg/1 ml			
colle (sol.) [ser. préremplie] (I)			
composant II			
calcium, chlorure 4,44 mg/1 ml			
thrombine (plasma humain) 4 UI/1 ml			
colle (sol.) [ser. préremplie] (II)			
2 ml (I+II)	R/		126,98 €
4 ml (I+II)	R/		223,67 €
10 ml (I+II)	R/		486,96 €
(solutions congelées)			

EVICEL (Omrix)

composant I			
protéines totales (y compris fibrinogène et fibronectine, plasma humain) 80 à 120 mg/1 ml			
colle (sol.) [flac.] (I)			
composant II			
thrombine (plasma humain)		800 à 1.200 UI/1 ml	
colle (sol.) [flac.] (II)			
2 ml (I+II)	U.H.		[104 €]
4 ml (I+II)	U.H.		[166 €]
10 ml (I+II)	U.H.		[416 €]
(solutions congelées)			

TACHOSIL (Takeda)

fibrinogène (plasma humain) 5,5 mg/1 cm ²			
thrombine (plasma humain) 2 UI/1 cm ²			
éponge médic. épilés.			
1 x (3 x 2,5 cm)	U.H.		[42 €]
2 x (4,8 x 4,8 cm)	U.H.		[243 €]
1 x (9,5 x 4,8 cm)	U.H.		[221 €]

TISSEEL S/D (Baxter) 

composant I			
aprotinine 3.000 UIK/1 ml			
fibrinogène (plasma humain) 91 mg/1 ml			
facteur XIII (plasma humain) ≥10 UI/1 ml			
colle (sol.) [ser. préremplie] (I)			
composant II			
calcium, chlorure 4,44 mg/1 ml			
thrombine (plasma humain) 4 UI/1 ml			
colle (sol.) [ser. préremplie] (II)			
2 ml (I+II)	U.H.		[104 €]
4 ml (I+II)	U.H.		[166 €]
10 ml (I+II)	U.H.		[416 €]
(solutions congelées)			

2.3. Médicaments de l'hématopoïèse

Ce chapitre reprend successivement:

- les médicaments de l'anémie
- les médicaments de la thrombopénie
- les médicaments de la neutropénie et dans la mobilisation des cellules souches.

2.3.1. MÉDICAMENTS DE L'ANÉMIE

L'anémie peut être causée par une diminution de la production ou une augmentation de la destruction des érythrocytes, ou par une perte de sang.

Le fer (voir 14.1.1.) est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine et est utilisé dans le traitement de l'anémie ferri-prive.

La vitamine B₁₂ (voir 14.2.2.5.) et l'acide folique (voir 14.2.2.6.) sont nécessaires à la production entre autres des globules rouges et sont utilisés en cas de déficit en vitamine B₁₂ ou en acide folique, et dans le traitement de l'anémie pernicieuse.

Érythropoïétines

– L'érythropoïétine stimule la production des globules rouges.

– Les époétines (érythropoïétine biosynthétique) sont identiques à l'érythropoïétine humaine.

– La darbépoétine et l'époétine bêta sont des analogues de l'érythropoïétine qui doivent être administrés moins fréquemment que l'érythropoïétine.

Positionnement

– Les érythropoïétines sont prescrites à des patients présentant une anémie consécutive à une insuffisance rénale chronique ou à une chimiothérapie dans le but de diminuer la nécessité de transfusion sanguine et/ou d'améliorer la qualité de vie.

– Dans l'anémie associée à un cancer, l'administration d'érythropoïétine n'améliore pas la survie.

Indications (synthèse du RCP)

– Anémie due à l'insuffisance rénale chronique.

– Transfusion sanguine autologue, anémie chez des prématurés ou dans le cadre d'une chimiothérapie.

Contre-indications

- Aplasie érythrocytaire pure (*pure red cell anemia*) après un traitement par des érythropoïétines.
- Hypertension non contrôlée.

Effets indésirables

- Voir *Folia de février 2008*.
- Symptômes grippaux, troubles gastro-intestinaux, céphalées, hypertension, rash (rarement syndrome de Stevens-Johnson et Nécrolyse Epidermique Toxique), hyperkaliémie.
- Thrombose, surtout avec des doses visant à atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl.
- Suspicion d'une progression de certaines affections malignes lors de l'usage dans le cadre d'une anémie consécutive à une chimiothérapie.
- Rarement: aplasie érythrocytaire pure (*pure red cell anemia*) chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique.

ARANESP (Amgen) ©

darbépoétine alfa (biosynthétique)			
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]			
4 x 10 µg/0,4 ml	U.H.		[95 €]
4 x 20 µg/0,5 ml	U.H.		[189 €]
4 x 30 µg/0,3 ml	U.H.		[297 €]
4 x 40 µg/0,4 ml	U.H.		[379 €]
4 x 50 µg/0,5 ml	U.H.		[496 €]
4 x 60 µg/0,3 ml	U.H.		[595 €]
4 x 80 µg/0,4 ml	U.H.		[793 €]
4 x 100 µg/0,5 ml	U.H.		[962 €]
4 x 150 µg/0,3 ml	U.H.		[1.367 €]
1 x 300 µg/0,6 ml	U.H.		[677 €]
1 x 500 µg/1 ml	U.H.		[1.084 €]
sol. inj. s.c. SureClick [stylo prérempli]			
1 x 150 µg/0,3 ml	U.H.		[351 €]
1 x 300 µg/0,6 ml	U.H.		[677 €]
1 x 500 µg/1 ml	U.H.		[1.084 €]

BINOCRIT (Sandoz) © ▽

époétine alfa (biosynthétique)			
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]			
6 x 1.000 UI/0,5 ml	U.H.		[44 €]
6 x 2.000 UI/1 ml	U.H.		[88 €]
6 x 3.000 UI/0,3 ml	U.H.		[127 €]
6 x 4.000 UI/0,4 ml	U.H.		[169 €]
6 x 5.000 UI/0,5 ml	U.H.		[211 €]
6 x 6.000 UI/0,6 ml	U.H.		[253 €]
6 x 8.000 UI/0,8 ml	U.H.		[338 €]
6 x 10.000 UI/1 ml	U.H.		[422 €]
1 x 20.000 UI/0,5 ml	U.H.		[141 €]
1 x 30.000 UI/0,75 ml	U.H.		[211 €]
1 x 40.000 UI/1 ml	U.H.		[252 €]

EPREX (Janssen-Cilag) Ⓢ

époétine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
6 x 1.000 UI/0,5 ml	U.H.	[50 €]
6 x 2.000 UI/0,5 ml	U.H.	[100 €]
6 x 3.000 UI/0,3 ml	U.H.	[150 €]
6 x 4.000 UI/0,4 ml	U.H.	[200 €]
6 x 5.000 UI/0,5 ml	U.H.	[250 €]
6 x 6.000 UI/0,6 ml	U.H.	[300 €]
6 x 8.000 UI/0,8 ml	U.H.	[400 €]
6 x 10.000 UI/1 ml	U.H.	[499 €]
6 x 20.000 UI/0,5 ml	U.H.	[999 €]
6 x 40.000 UI/1 ml	U.H.	[1.887 €]

MIRCERA (Roche) Ⓢ ▽

(méthoxypolyéthylène glycol)époétine bêta (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
1 x 50 µg/0,3 ml	U.H.	[96 €]
1 x 75 µg/0,3 ml	U.H.	[144 €]
1 x 100 µg/0,3 ml	U.H.	[192 €]
1 x 150 µg/0,3 ml	U.H.	[287 €]
1 x 200 µg/0,3 ml	U.H.	[383 €]
1 x 250 µg/0,3 ml	U.H.	[479 €]

NEORECORMON (Roche) Ⓢ

époétine bêta (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
6 x 500 UI/0,3 ml	U.H.	[26 €]
6 x 2.000 UI/0,3 ml	U.H.	[103 €]
6 x 3.000 UI/0,3 ml	U.H.	[155 €]
6 x 4.000 UI/0,3 ml	U.H.	[197 €]
6 x 5.000 UI/0,3 ml	U.H.	[247 €]
6 x 6.000 UI/0,3 ml	U.H.	[296 €]
6 x 10.000 UI/0,6 ml	U.H.	[493 €]
4 x 30.000 UI/0,6 ml	U.H.	[986 €]

RETACRIT (Hospira) Ⓢ

époétine zêta (biosynthétique)		
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]		
6 x 1.000 UI/0,3 ml	U.H.	[44 €]
6 x 2.000 UI/0,6 ml	U.H.	[88 €]
6 x 3.000 UI/0,9 ml	U.H.	[127 €]
6 x 4.000 UI/0,4 ml	U.H.	[169 €]
6 x 5.000 UI/0,5 ml	U.H.	[211 €]
6 x 6.000 UI/0,6 ml	U.H.	[253 €]
6 x 8.000 UI/0,8 ml	U.H.	[338 €]
6 x 10.000 UI/1 ml	U.H.	[422 €]
1 x 20.000 UI/0,5 ml	U.H.	[141 €]
1 x 30.000 UI/0,75 ml	U.H.	[211 €]
1 x 40.000 UI/1 ml	U.H.	[252 €]

2.3.2. MÉDICAMENTS DE LA THROMBOPÉNIE

L'eltrombopag et le romiplostim sont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, une hormone stimulant la production de plaquettes dans le sang.

Indications (synthèse du RCP)

- Purpura thrombocytopenique auto-immun idiopathique résistant aux autres traitements.
- Eltrombopag: aussi thrombocytopenie en cas d'hépatite C chronique, anémie aplastique sévère réfractaire aux autres traitements.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Thromboembolie en cas d'augmentation exagérée du nombre de thrombocytes.

- Hémorragie à l'arrêt du traitement.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Eltrombopag: aussi hépatotoxicité.
- Romiplostim: aussi infections respiratoires.

Eltrombopag**REVOLADE (Novartis Pharma)**

eltrombopag (olamine)		
compr. pellic.		
28 x 25 mg	U.H.	[978 €]
28 x 50 mg	U.H.	[1.955 €]

Romiplostim**NPLATE (Amgen) ▽**

romiplostim (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]		
1 x 250 µg + 0,72 ml solv.		
	U.H.	[607 €]
1 x 500 µg + 1,2 ml solv.		
	U.H.	[1.213 €]
(médicament orphelin)		

2.3.3. MÉDICAMENTS DANS LA NEUTROPÉNIE ET LA MOBILISATION DES CELLULES SOUCHES

Il s'agit des *Granulocyte colony-stimulating factors* (G-CSF), et du pléixafor qui est un inhibiteur des molécules d'adhésion des cellules souches.

Positionnement

- Les G-CSF sont utilisés pour combattre la neutropénie induite par un traitement cytostatique ou immunosuppresseur, mais aussi dans certains cas de neutropénie idiopathique ou congénitale. L'objectif est entre autres de limiter le risque et la durée des infections en augmentant le nombre de neutrophiles.
- Ils sont aussi utilisés pour la collecte de cellules souches hématopoïétiques dans la transplantation de moelle osseuse.
- Le pléixafor est utilisé, en association avec des G-CSF, pour la mobilisation des cellules souches du sang périphérique en cas d'autogreffe de moelle osseuse.

Effets indésirables

- Douleurs musculaires et squelettiques, dysurie, céphalées, hyperuricémie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Administration et posologie

- Le lipegfilgrastim et le pegfilgrastim sont des formes de filgrastim à longue durée d'action qui ne nécessitent qu'une seule injection par cure de chimiothérapie.

Filgrastim**ACCOFIL (Accord) ▼**

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 279,23 €
5 x 48 MU/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 390,04 €

NEUPOGEN (Amgen)

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [flac.]
5 x 30 MU/1 ml (0,3 mg/1 ml)
R/a! Ⓣ 286,69 €
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 286,69 €
5 x 48 MU/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 399,95 €

NIVESTIM (Hospira)

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 12 MU/0,2 ml (0,12 mg/0,2 ml)
R/a! Ⓣ 123,88 €
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 279,23 €
5 x 48 MU/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 390,04 €

TEVAGRASTIM (Teva)

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 286,70 €
5 x 48 MU/0,8 ml (0,48 mg/0,8 ml)
R/a! Ⓣ 400,63 €

ZARZIO (Sandoz)

filgrastim (biosynthétique)
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 286,68 €
5 x 48 MU/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)
R/a! Ⓣ 399,94 €

Lénograstime**GRANOCYTE (Pharma Logistics)**

lénograstime (biosynthétique)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v./s.c.
[flac. + ser. préremplie]
5 x 33,6 MUI (0,263 mg) + 1 ml solv.
R/a! ○ 393,60 €

Lipegfilgrastim**LONQUX (Teva) ▼**

(lipeg)filgrastim (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [1.058 €]

Pegfilgrastim**NEULASTA (Amgen) ▽**

(peg)filgrastim (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [815 €]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie, kit Onpro]
1 x 6 mg/0,6 ml U.H. [815 €]
(avec injecteur sur-corps)

Plérixafor**MOZOBI (Sanofi Belgium) Ⓣ**

plérixafor
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 24 mg/1,2 ml U.H. [5.989 €]
(médicament orphelin)

2.3.4. HYDROXYCARBAMIDE**Positionnement**

– L'hydroxycarbamide est à réserver aux formes graves de drépanocytose (*voir Folia de juillet 2017*).

– L'hydroxycarbamide est aussi utilisé comme antitumoral (*voir 13.2.4*).

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des crises vaso-occlusives douloureuse dans la drépanocytose (à partir de l'âge de 2 ans).

Contre-indications

- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Immunosuppression.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

- Troubles hématologiques.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Ulcères et autres troubles cutanéomuqueux.
- Un risque d'affection maligne secondaire ne peut être exclu.

Grossesse et allaitement

- Il est recommandé d'arrêter l'hydroxycarbamide 3 à 6 mois avant une grossesse.
- L'allaitement est une contre-indication.

SIKLOS (Nordic Pharma) ▽ Ⓣ

hydroxycarbamide
compr. pellic.
60 x 100 mg R/a ○ 88,99 €

3. Système gastro-intestinal

- 3.1. Pathologie gastrique et duodénale
- 3.2. Spasmolytiques
- 3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas
- 3.4. Antiémétiques
- 3.5. Laxatifs
- 3.6. Antidiarrhéiques
- 3.7. Affections inflammatoires de l'intestin
- 3.8. Pathologie anale

3.1. Pathologie gastrique et duodénale

Ce chapitre reprend:

- les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique
- les antiacides.

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Prise en charge des troubles gastriques» et Folia d'août 2011.

– Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique constituent la base du traitement de l'ulcère gastro-duodénal et de l'œsophagite de reflux; en cas de symptômes de reflux peu sévères, les antiacides ont également une place.

– Ulcère gastro-duodénal et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir 9.1.)

- Les AINS sont souvent à l'origine d'un ulcère gastrique, surtout chez les personnes âgées.
- L'adjonction, à un AINS, d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), d'un antihistaminique H2 à double dose ou du misoprostol permet de réduire la toxicité gastro-intestinale des AINS. Des preuves d'un effet protecteur sur les complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie n'existent que pour le misoprostol et les IPP. Cette protection gastrique est conseillée chez les patients à risque: personnes > 65 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), et traitement concomitant par un AINS ou un corticostéroïde, de l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant ou un anticoagulant. Une protection gastrique peut également être envisagée lors de la prise simultanée d'un AINS avec un ISRS, de la duloxétine ou de la venlafaxine.
- Ulcère gastro-duodénal et acide acétylsalicylique
 - En cas de doses élevées d'acide acétylsalicylique, les mêmes conseils que pour les AINS s'appliquent en ce qui concerne les problèmes gastriques (voir plus haut).
 - En cas de faibles doses d'acide acétylsalicylique dans le cadre d'un risque cardiovasculaire accru (voir 2.1.1.1.), une protection gastrique est proposée chez les personnes âgées de plus de 80 ans. Une protection gastrique peut également être envisagée chez les patients à risque (voir ci-dessus), pour autant que les effets indésirables d'une protection gastrique à long terme ne contrebalancent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés.
 - Chez les patients à risque élevé d'hémorragie (voir *calculateur de risque*) sous traitement par un anticoagulant oral direct (AOD) ou un antagoniste de la vitamine K, des IPP sont parfois proposés. Cette indication n'est pas reprise dans les RCP.
- Ulcère gastro-duodénal et infection à *H. pylori*
 - Chez de nombreux patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodénal, un *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est mis en évidence. Chez ces patients, il faut s'efforcer de l'éradiquer afin de prévenir les récurrences, ce qui permet d'éviter l'instauration d'un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique [voir Folia d'avril 2009].
 - L'éradication de l'*H. pylori* peut se faire grâce à un traitement associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avec des antibactériens. Après l'éradi-

cation de l'*H. pylori*, un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique dans le but de prévenir les récides ne se justifie pas.

- Le schéma thérapeutique suivant (quadrithérapie) est proposé sur base des données d'études randomisées, et est recommandé par la BAPCOG.

Deux fois par jour pendant 10 jours en quadrithérapie:

un IPP (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg) avant le repas

+ amoxicilline 1 g

+ métronidazole 500 mg

+ clarithromycine 500 mg.

- Alternative en cas d'allergie aux pénicillines: quadrithérapie avec un IPP (40 mg en 2 prises par jour) + bismuth (1.680 mg en 4 prises par jour) + tétracycline (1.500 mg en 4 prises par jour) + métronidazole (1.500 mg en 4 prises par jour) pendant 10 jours.

- En raison de l'augmentation rapide de la résistance, les quinolones n'ont pas leur place dans l'éradication de l'*H. pylori*.

- Un traitement séquentiel est parfois proposé comme suit: un IPP est administré deux fois par jour pendant 10 jours, en association avec 1 g d'amoxicilline deux fois par jour pendant 5 jours, puis, pendant les 5 jours suivants, avec 500 mg de clarithromycine + 500 mg de métronidazole deux fois par jour. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité pour l'éradication de l'*H. Pylori* entre une quadrithérapie et un schéma séquentiel.

- L'arrêt du tabagisme augmente les chances de succès de l'éradication.

- Il est recommandé de contrôler l'éradication de l'*H. pylori* 4 à 6 semaines après le traitement antibactérien.

- La durée du traitement par IPP après l'éradication de l'*H. pylori* ne dépasse généralement pas 8 semaines dans l'ulcère gastrique, et ne dépasse pas 4 semaines dans l'ulcère duodéal.

- Chez les patients avec un risque accru d'ulcère qui doivent recevoir un AINS, certaines études suggèrent que l'éradication préalable de l'*H. pylori* diminue le risque d'ulcère.

- L'importance de l'éradication de l'*H. pylori* dans la dyspepsie fonctionnelle (non ulcéreuse) est limitée.

- Symptômes de reflux gastro-œsophagien et œsophagite de reflux

- La prise en charge médicamenteuse du reflux varie en fonction de la gravité des symptômes, et, si une endoscopie a été effectuée, en fonction des lésions observées à l'endoscopie.

- En présence de symptômes de reflux peu sévères, l'administration d'antiacides par intermittence suffit souvent.

- En présence de symptômes plus importants, on peut opter pour la méthode *step-up* (antiacides; ensuite, si pas d'amélioration, un antihistaminique H₂; puis, si toujours pas d'amélioration, un IPP d'abord à demi-dose, puis à dose complète), la méthode *step-down* (commencer par un IPP à dose complète suivi, en cas d'amélioration, d'un antihistaminique H₂) ou la méthode *step-in* (un antihistaminique H₂ ou un IPP par intermittence). Le traitement doit être arrêté après 4 à 8 semaines. En cas de symptômes récidivants, on recherchera la plus faible dose d'entretien efficace possible.

- En présence de symptômes de reflux sévères associés à une gêne importante malgré des lésions seulement minimales à l'endoscopie voire une endoscopie normale, la prise en charge est la même.

- En présence de lésions importantes à l'endoscopie, on donne immédiatement un IPP ou un antihistaminique H₂ à double dose pendant 4 à 8 semaines. Après guérison de l'œsophagite, l'objectif du traitement du reflux gastro-œsophagien est uniquement symptomatique; un traitement continu par des IPP ou des antihistaminiques H₂ est à éviter et on recherchera en tout cas la plus faible dose efficace. La présence d'un œsophage de Barrett compliqué de dysplasie constitue une exception à ce principe: l'objectif est de parvenir à une dose d'entretien qui éradique complètement l'œsophagite.

- Il n'y a probablement pas de différence d'efficacité entre les différents antihistaminiques H₂, ni entre les différents IPP.

- L'efficacité des gastroprokinétiques métoclopramide et dompéridone dans le reflux est douteuse.

- L'œsophagite de reflux n'est pas une indication pour l'éradication de l'*H. pylori*.

- Le reflux est une plainte fréquente chez les nourrissons. Un traitement médicamenteux (par un antihistaminique H₂ ou un IPP) ne se justifie que chez les

enfants présentant une maladie de reflux associée à des symptômes inquiétants (p.ex. évolution pondérale anormale) ou à des complications (p.ex. œsophagite). Après 4 semaines, le traitement doit être évalué et il convient d'essayer de diminuer progressivement le traitement. L'utilisation d'IPP chez les nourrissons qui ne font que régurgiter n'est pas indiquée [voir *Folia d'août 2011*].

Grossesse et allaitement

- Reflux gastro-œsophagien pendant la grossesse et la période d'allaitement
 - Voir *Folia d'avril 2017*.
 - Grossesse. En présence de symptômes peu sévères, les changements de mode de vie constituent la base du traitement. En présence de plaintes plus sévères, les antiacides sont les médicaments de premier choix. Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés avec des antiacides, on peut utiliser la ranitidine (antihistaminique H₂) ou un inhibiteur de la pompe à protons (IPP, l'oméprazole comme premier choix). Il n'y a aucun indice d'un effet tératogène associé à ces médicaments.
 - Allaitement. Rien n'indique que les antiacides, la ranitidine et les IPP causent des problèmes chez l'enfant allaité, mais les données sur l'utilisation de la ranitidine et des IPP sont très limitées.
 - Les gastroprokinétiques n'ont pas de place.

3.1.1. INHIBITEURS DE LA SÉCRÉTION ACIDE GASTRIQUE

3.1.1.1. Antihistaminiques H₂

La ranitidine est le seul antihistaminique H₂ disponible. Il n'existe plus de spécialité à base de cimétidine.

Positionnement

- Voir 3.1.

Indications (synthèse du RCP)

- Ulcère gastro-duodéal.
- Traitement symptomatique des symptômes de reflux.
- Prévention des ulcères de stress après certaines interventions chirurgicales et dans certaines maladies graves.
- Prévention d'ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque.
- Dyspepsie, gastrite et symptômes de reflux sans étiologie connue.

Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue.
- Rebond d'acidité gastrique après arrêt brutal du traitement (dure moins longtemps que pour les IPP).
- Rare: réactions d'hypersensibilité, confusion (surtout chez les personnes âgées), néphrite interstitielle, perturbation des tests hépatiques et hépatite.
- Aussi bradycardie et hypotension en cas d'administration intraveineuse.

Interactions

- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption d'itraconazole, de fer, de certains

inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases).

Précautions particulières

- En cas d'utilisation chronique d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Ranitidine

Posol. per os:
 ulcère gastro-duodéal
 300 mg p.j. en 2 prises (ou en 1 prise le soir en cas d'ulcère duodéal) pendant 4 à 8 semaines
 œsophagite de reflux
 300 mg le soir ou en 2 prises pendant 4 à 8 semaines
 symptômes de reflux
 150 à 300 mg p.j. en 2 prises
 prévention de l'ulcère induit par les AINS chez les patients à risque
 300 à 600 mg p.j. en 2 prises

ACIDINE (Neocare) 

ranitidine (chlorhydrate)
 compr. efferv.
 20 x 75 mg 8,43 €

RANITIDINE EG (Eurogenerics) 

ranitidine (chlorhydrate)
 compr. pellic. (séc.)

56 x 150 mg	R/c ⊕	9,08 €
112 x 150 mg	R/c ⊕	10,38 €
28 x 300 mg	R/c ⊕	7,81 €
56 x 300 mg	R/c ⊕	8,48 €
compr. efferv.		
56 x 150 mg	R/c ○	14,71 €
112 x 150 mg	R/c ⊕	12,43 €
28 x 300 mg	R/c ⊕	8,30 €
56 x 300 mg	R/c ○	18,34 €

RANITIDINE MYLAN (Mylan) 

ranitidine (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
28 x 150 mg	R/c ⊖	7,19 €
100 x 150 mg	R/c ⊖	10,98 €
28 x 300 mg	R/c ⊖	7,94 €
100 x 300 mg	R/c ⊖	14,42 €

RANITIDINE SANDOZ (Sandoz) 

ranitidine (chlorhydrate)		
compr. enr.		
30 x 150 mg	R/c ⊖	7,04 €
60 x 150 mg	R/c ⊖	9,31 €
120 x 150 mg	R/c ⊖	11,80 €
compr. pellic.		
30 x 300 mg	R/c ⊖	8,29 €
60 x 300 mg	R/c ⊖	8,73 €
90 x 300 mg	R/c ⊖	13,54 €

ZANTAC (GSK) 

ranitidine (chlorhydrate)		
compr. efferv. Soluble		
56 x 150 mg	R/c ⊖	14,71 €
112 x 150 mg	R/c ⊖	15,54 €
28 x 300 mg	R/c ⊖	10,37 €
56 x 300 mg	R/c ⊖	20,59 €
sirop sol.		
2 x 280 ml 75 mg/5 ml	R/c ⊖	14,71 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]		
5 x 50 mg/2 ml	R/b ⊖	7,55 €

3.1.1.2. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**Positionnement**

– Voir 3.1.

Indications (synthèse du RCP)

- Ulcère gastro-duodéal.
- Prévention des ulcères chez les patients à risque qui prennent des AINS (voir 3.1.).
- Symptômes de reflux et œsophagite de reflux. La dyspepsie sans lien avec le reflux n'est pas une indication.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Effets indésirables

- Nausées, diarrhée, céphalées, rash.
- Rebond d'acidité gastrique après arrêt brutal du traitement.
- Rare: infections gastro-intestinales (p.ex. par *Clostridium difficile*) et risque accru de diarrhée du voyageur, affections cutanées (parfois sévères). En cas d'usage prolongé, ostéoporose avec risque accru de fractures, néphrite interstitielle, déficience en vitamine B₁₂ et hypomagnésémie [voir *Folia de novembre 2016*].

Interactions

- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption d'itraconazole, de fer, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases).
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des substrats du CYP2C19. L'oméprazole, l'ésoméprazole (l'isomère

S de l'oméprazole) et le lansoprazole sont de plus des inhibiteurs du CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'oméprazole et l'ésoméprazole (et dans une moindre mesure le lansoprazole) peuvent freiner la transformation du clopidogrel en son métabolite actif, avec diminution de l'effet antiagrégant. L'impact clinique de cette interaction n'est pas clair [voir 2.1.1.2. et *Folia de juin 2013*]. Si la prise simultanée de clopidogrel et d'un IPP s'avère essentielle, il semble plus prudent d'éviter l'oméprazole et l'ésoméprazole.

Précautions particulières

– En cas d'utilisation chronique d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

Ésoméprazole

<i>Posol. per os:</i>	
œsophagite de reflux	
- traitement:	40 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
- prévention des récidives:	20 mg p.j. en 1 prise
symptômes de reflux	
	20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 semaines et à la demande
éradication de <i>H. pylori</i> (en association à des antibactériens)	
	40 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine
ulcères dus aux AINS	
- traitement:	20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
- prévention chez les patients à risque:	20 mg p.j. en 1 prise

ESOMEPRAZOLE APOTEX (Apotex)

ésoméprazole (magnésium)		
compr. gastro-résist.		
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	10,15 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	18,34 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	12,46 €

ESOMEPRAZOLE EG (Eurogenerics)

ésoméprazole (magnésium)		
compr. gastro-résist.		
14 x 20 mg	R/c [†] ⊖	8,00 €
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	10,18 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	15,92 €
98 x 20 mg	R/b [†] ⊖	18,09 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	12,82 €

ESOMEPRAZOLE MYLAN (Mylan)

ésoméprazole (magnésium)		
gél. gastro-résist.		
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	10,56 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	15,62 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,60 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	12,99 €

ESOMEPRAZOLE TEVA (Teva)

ésoméprazole (magnésium)		
gél. gastro-résist.		
14 x 20 mg	R/	8,95 €
28 x 20 mg	R/c! [†] ⊖	10,18 €
56 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	15,83 €
98 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	18,08 €
14 x 40 mg	R/	9,51 €
28 x 40 mg	R/b! [†] ⊖	12,48 €

ESOMEPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

ésoméprazole (magnésium)		
compr. gastro-résist.		
14 x 20 mg	R/c! [†] ⊖	7,98 €
28 x 20 mg	R/c! [†] ⊖	10,17 €
56 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	15,62 €
98 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	18,07 €
28 x 40 mg	R/b! [†] ⊖	12,99 €

NEXIAM (AstraZeneca)

ésoméprazole (magnésium)		
compr. gastro-résist.		
14 x 20 mg	R/	5,52 €
28 x 20 mg	R/c! [†] ⊖	12,16 €
56 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	17,30 €
98 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	21,44 €
28 x 40 mg	R/b! [†] ⊖	16,02 €

ésoméprazole (sodium)		
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]		
10 x 40 mg	U.H.	[52 €]

Lansoprazole

Posol.
 ulcère gastrique
 30 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 ulcère duodénal
 30 mg p.j. en 1 prise pendant 2 (éventuellement 4) semaines
 œsophagite de reflux
 - traitement: 30 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention des récurrences: 15 (éventuellement 30) mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 15 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 éradication de l'*H. pylori* (en association à des antibactériens)
 60 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine
 prévention de l'ulcère induit par les AINS chez les patients à risque
 15 à 30 mg p.j. en 1 prise

DAKAR (Sanofi Belgium)

lansoprazole		
gél. gastro-résist.		
28 x 30 mg	R/c! [†] ⊖	17,86 €

LANSOPRAZOL APOTEX (Aptex)

lansoprazole		
gél. gastro-résist.		
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,18 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	23,30 €
84 x 30 mg	R/a! [†] ⊖	22,64 €

LANSOPRAZOLE EG (Eurogenerics)

lansoprazole		
gél. gastro-résist.		
28 x 15 mg	R/c! [†] ⊖	10,46 €
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,97 €
84 x 15 mg	R/a! [†] ⊖	21,27 €
28 x 30 mg	R/c! [†] ⊖	16,22 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	26,56 €
98 x 30 mg	R/a! [†] ⊖	27,98 €

LANSOPRAZOLE MYLAN (Mylan)

lansoprazole		
gél. gastro-résist.		
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	26,57 €

LANSOPRAZOLE TEVA (Teva)

lansoprazole		
gél. gastro-résist.		
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,97 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	26,21 €
98 x 30 mg	R/a! [†] ⊖	26,71 €

LANSOPRAZOL KRKA (KRKA)

lansoprazole		
gél. gastro-résist.		
28 x 15 mg	R/c! [†] ⊖	9,38 €
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,23 €
28 x 30 mg	R/c! [†] ⊖	14,23 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	23,33 €

LANSOPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

lansoprazole		
gél. gastro-résist.		
28 x 15 mg	R/c! [†] ⊖	10,46 €
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,97 €
98 x 15 mg	R/a! [†] ⊖	23,81 €
28 x 30 mg	R/c! [†] ⊖	16,22 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	26,57 €
98 x 30 mg	R/a! [†] ⊖	28,01 €

Oméprazole

Posol.
 ulcère gastrique
 20 (éventuellement 40) mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 ulcère duodénal
 20 (éventuellement 40) mg p.j. en 1 prise pendant 2 (éventuellement 4) semaines
 œsophagite de reflux
 - traitement: 20 (éventuellement 40) mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention des récurrences: 10 à 20 mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 10 à 20 mg p.j. en 1 prise pendant 2 à 4 semaines
 éradication de l'*H. pylori* (en association à des antibactériens)
 40 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine
 ulcères dus aux AINS
 - traitement: 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 - prévention chez les patients à risque: 20 mg p.j. en 1 prise

ACIDCARE (Sandoz)

oméprazole		
gél. gastro-résist.		
14 x 10 mg		7,50 €
28 x 10 mg		14,66 €
14 x 20 mg		14,51 €

ACIDOZOL (I.D. Phar)

oméprazole		
gél. gastro-résist.		
14 x 10 mg		7,20 €

LOSEC (AstraZeneca)

oméprazole (magnésium)			
compr. gastro-résist. disp. Mups			
28 x 10 mg	R/		18,33 €
56 x 10 mg	R/b [†]	○	17,37 €
28 x 20 mg	R/		28,80 €
56 x 20 mg	R/b [†]	○	25,40 €
compr. gastro-résist. disp. (séc.) Mups			
28 x 40 mg	R/		45,38 €

OMEPRAZOL AB (Aurobindo)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	13,15 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	20,34 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	23,82 €
28 x 40 mg	R/b [†]	⊖	21,19 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	38,67 €
100 x 40 mg	R/a [†]	⊖	46,65 €

OMEPRAZOL APOTEX (Apotex)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
28 x 10 mg	R/c [†]	⊖	8,38 €
56 x 10 mg	R/b [†]	⊖	13,27 €
100 x 10 mg	R/b [†]	⊖	18,31 €
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	12,77 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	19,38 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	23,77 €
28 x 40 mg	R/b [†]	⊖	20,43 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	33,52 €
100 x 40 mg	R/a [†]	⊖	46,65 €

OMEPRAZOLE EG (Eurogenerics)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
28 x 10 mg	R/c [†]	⊖	8,63 €
56 x 10 mg	R/b [†]	⊖	14,11 €
100 x 10 mg	R/b [†]	⊖	18,34 €
14 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,50 €
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	13,10 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	20,34 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	25,23 €
28 x 40 mg	R/b [†]	⊖	20,45 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	38,67 €
100 x 40 mg	R/a [†]	⊖	46,67 €

OMEPRAZOLE EG (PI-Pharma)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	20,34 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	25,23 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	38,67 €
100 x 40 mg	R/a [†]	⊖	46,67 €
(importation parallèle)			

OMEPRAZOLE MYLAN (Mylan)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
28 x 10 mg	R/c [†]	⊖	8,75 €
56 x 10 mg	R/b [†]	⊖	14,24 €
100 x 10 mg	R/b [†]	⊖	20,43 €
14 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,55 €
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	13,15 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	20,43 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	25,23 €
28 x 40 mg	R/b [†]	⊖	21,19 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	36,12 €
100 x 40 mg	R/a [†]	⊖	49,17 €

OMEPRAZOLE MYLAN (PI-Pharma)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	13,15 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	20,43 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	25,23 €
28 x 40 mg	R/b [†]	⊖	21,19 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	38,67 €
100 x 40 mg	R/a [†]	⊖	49,17 €
(importation parallèle)			

OMEPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
14 x 10 mg	R/c [†]	⊖	7,06 €
28 x 10 mg	R/c [†]	⊖	8,49 €
56 x 10 mg	R/b [†]	⊖	14,11 €
98 x 10 mg	R/b [†]	⊖	20,29 €
14 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,36 €
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	12,78 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	20,34 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	24,91 €
14 x 40 mg	R/b [†]	⊖	14,03 €
28 x 40 mg	R/b [†]	⊖	20,45 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	38,08 €
98 x 40 mg	R/a [†]	⊖	48,31 €

OMEPRAZOL SANDOZ (PI-Pharma)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	12,78 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	20,34 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	24,91 €
28 x 40 mg	R/b [†]	⊖	20,45 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	38,08 €
98 x 40 mg	R/a [†]	⊖	48,31 €
(importation parallèle)			

OMEPRAZOL TEVA (Teva)

oméprazole			
gél. gastro-résist.			
28 x 10 mg	R/c [†]	⊖	8,73 €
56 x 10 mg	R/b [†]	⊖	14,03 €
100 x 10 mg	R/b [†]	⊖	18,69 €
14 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,38 €
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	12,90 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	20,04 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	24,76 €
28 x 40 mg	R/b [†]	⊖	20,85 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	33,91 €

SEDACID (SMB)

oméprazole			
compr. gastro-résist.			
14 x 10 mg	R/c [†]	⊖	7,07 €
28 x 10 mg	R/c [†]	⊖	8,40 €
56 x 10 mg	R/b [†]	⊖	13,30 €
14 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,40 €
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	12,92 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	19,39 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	23,82 €

Pantoprazole*Posol. per os:*

ulcère gastrique
40 (éventuellement 80) mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines

ulcère duodénal
40 (éventuellement 80) mg p.j. en 1 prise pendant 2 (éventuellement 4) semaines

œsophagite de reflux
- traitement: 40 (éventuellement 80) mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
- prévention des récurrences: 20 (éventuellement 40) mg p.j. en 1 prise

syntômes de reflux
20 mg p.j. en 1 prise pendant 2 à 4 (éventuellement 8) semaines

éradication de l'*H. pylori* (en association à des antibactériens)
80 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine

prévention des ulcères dus aux AINS chez les patients à risque
20 mg p.j. en 1 prise

BRANDOCARE (Sandoz)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.
14 x 20 mg 9,85 €

IPPRACID (Apotex)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.
14 x 20 mg 10,45 €

MAALOX CONTROL (Sanofi Belgium)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.
14 x 20 mg 10,50 €

PANTOGASTRIX (Teva)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.
14 x 20 mg 9,95 €

PANTOMED (Takeda)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,66 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	12,79 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	18,02 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	18,02 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,99 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	22,76 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊕	29,83 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊕	29,83 €

pantoprazole
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 40 mg U.H. [2 €]
(les conditionnements de 100 comprimés sont disponibles en blister et en flacon)

PANTOMED (Impexco)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,66 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	12,79 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	18,02 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,99 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	22,76 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊕	29,83 €

(importation parallèle)

PANTOMED (PI-Pharma)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,66 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	12,79 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	18,02 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,99 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	22,76 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊕	29,83 €

(importation parallèle)

PANTOPRAZOL AB (Aurobindo)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,65 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	12,79 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	17,39 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,95 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	22,23 €

PANTOPRAZOL APOTEX (Apotex)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,22 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	11,85 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	16,66 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,51 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	20,13 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊕	27,80 €

PANTOPRAZOLE EG (Eurogenerics)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,41 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	12,79 €
98 x 20 mg	R/b [†] ⊕	17,13 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	18,02 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,66 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	22,76 €
98 x 40 mg	R/a [†] ⊕	28,61 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊕	29,83 €

PANTOPRAZOLE MYLAN (Mylan)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,65 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	12,79 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	18,02 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,99 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	22,11 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊕	29,83 €

PANTOPRAZOLE TEVA (Teva)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,36 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	12,79 €
98 x 20 mg	R/b [†] ⊕	16,76 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊕	18,02 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,56 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	20,59 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊕	29,83 €

PANTOPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/c [†] ⊕	8,27 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊕	11,89 €
98 x 20 mg	R/b [†] ⊕	17,13 €
28 x 40 mg	R/c [†] ⊕	12,61 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊕	22,23 €
98 x 40 mg	R/a [†] ⊕	28,59 €

PANTOZOL (Takeda)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.

28 x 20 mg	R/	22,95 €
56 x 20 mg	R/	32,21 €
28 x 40 mg	R/	34,66 €

REFLUXINE CONTROL (Neocare)

pantoprazole (sodium)
compr. gastro-résist.
14 x 20 mg

10,50 €

Rabéprazole**Posol.**

ulcère gastrique
20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
ulcère duodénal
20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
œsophagite de reflux
- traitement: 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
- prévention des récurrences: 10 à 20 mg p.j. en 1 prise
symptômes de reflux
10 mg p.j. en 1 prise pendant 4 semaines
éradication de l'*H. pylori* (en association à des antibactériens)
40 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine

PARIET (Janssen-Cilag)

rabéprazole, sodium
compr. gastro-résist.
28 x 10 mg
56 x 10 mg

R/d! ○ 11,73 €
R/b! ○ 15,91 €

3.1.1.3. Misoprostol

Le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E₁, inhibe la sécrétion d'acide gastrique et protège la muqueuse gastro-intestinale.

Positionnement

- Voir 3.1.
- En raison de son effet stimulant sur l'utérus, le misoprostol est aussi utilisé en cas d'hémorragie du post-partum, pour provoquer un avortement ou induire le travail. Ces indications ne figurent pas dans le RCP du Cytotec® (voir 6.4.1.).
- Le misoprostol sous forme orale est également disponible comme association avec le diclofénac (voir 9.1.1.7.).

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque (voir 9.1.).

Contre-indications

- Grossesse.

Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash, vertiges.

Grossesse et allaitement

- Le misoprostol est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse, en raison du risque d'avorte-

ment et de la suspicion d'une térato-génicité.

- En cas de traitement par le misoprostol en période d'allaitement, de la diarrhée peut survenir chez le nourrisson.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation chronique d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

CYTOTEC (Continental Pharma) 

misoprostol
compr. (séc.)
112 x 0,2 mg R/b! ○ 38,13 €
Posol. 0,4 à 0,8 mg p.j. en 2 à 4 prises

3.1.2. ANTIACIDES**Positionnement**

- Voir 3.1.
- Les antiacides, aux doses habituelles, apportent un soulagement de la douleur en cas d'ulcérations de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum, mais probablement sans accélérer la vitesse de guérison.
- L'intérêt des associations d'antiacides n'est pas prouvé.
- Il n'est pas prouvé que l'ajout d'alginates ou de lidocaïne apporte une plus-value par rapport à un antiacide seul.

Indications (synthèse du RCP)

- Dyspepsie, gastrite.
- Pyrosis, symptômes de reflux mineurs ou peu fréquents.

Contre-indications

- Sels d'aluminium, carbonate de magnésium et trisilicate de magnésium: hypophosphatémie.
- Pour la plupart des antiacides, l'insuffisance rénale est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

- Hydrogénocarbonate de sodium: hypokaliémie, alcalose, rétention hydrosodée et œdème, distension gastrique et flatulence par formation de CO₂.
- Carbonate de calcium: constipation, alcalose et hypercalcémie.
- Hydroxyde de magnésium: diarrhée, rétention de magnésium surtout en cas d'insuffisance rénale.
- Algeldrate (hydroxyde d'aluminium): constipation et formation dans l'intestin de phosphate d'aluminium insoluble, avec risque d'ostéomalacie. Malgré sa faible absorption, une accumulation de l'aluminium est toutefois possible en

cas d'insuffisance rénale, avec encéphalopathie, ostéodystrophie et anémie.

Interactions

– Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption d'itraconazole, de fer, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases) ou par formation de complexes non absorbables (p.ex. diminution de l'absorption des tétracyclines et des quinolones). Un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

– Hydrogénocarbonate de sodium: modification de l'excrétion urinaire d'autres médicaments et risque accru de lithiase rénale par alcalinisation des urines.

– Hydroxyde d'aluminium: encéphalopathie chez les patients atteints d'insuffisance rénale en cas d'association au citrate (présent dans de nombreux comprimés effervescents) ou à l'acide ascorbique.

Précautions particulières

– En cas d'utilisation chronique d'antiacides, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

– L'apport de sodium lors de l'utilisation d'hydrogénocarbonate de sodium peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

– Sels d'aluminium et de magnésium: la prudence s'impose chez les patients insuffisants rénaux.

Posologie

– Les produits mentionnés ici sont en principe pris plusieurs fois par jour, entre autres en fonction des symptômes.

GASTRICALM (OJG) 317

magaldrate
compr. à croquer
50 x 400 mg 8,90 €

GAVISCON (Reckitt Benckiser)

alginate, sodium 250 mg
hydrogénocarbonate, sodium 106,5 mg
carbonate, calcium 187,5 mg
compr. à croquer Antiacide-Antireflux
48 12,18 €

alginate, sodium 250 mg
hydrogénocarbonate, sodium 133,5 mg
carbonate, calcium 80 mg
compr. à croquer Menthe
48 9,22 €

alginate, sodium 250 mg/5 ml
hydrogénocarbonate, sodium 106,5 mg/5 ml
carbonate, calcium 162,5 mg/5 ml
sirop susp. Antiacide-Antireflux
300 ml 12,48 €
600 ml 19,97 €

alginate, sodium 500 mg/10 ml
hydrogénocarbonate, sodium 213 mg/10 ml
carbonate, calcium 325 mg/10 ml
susp. (sachet) Antiacide-Antireflux Unidose
24 x 10 ml 13,12 €

alginate, sodium 250 mg/5 ml
hydrogénocarbonate, sodium 133,5 mg/5 ml
sirop susp.
500 ml 14,93 €

sirop susp. Baby
150 ml 6,56 €

sirop susp. Menthe
300 ml 9,99 €
500 ml 14,93 €

alginate, sodium 1 g/10 ml
hydrogénocarbonate, potassium 200 mg/10 ml
sirop susp. (sachet) Advance Menthe
20 x 10 ml 10,45 €

MAALOX ANTACID (Sanofi Belgium) 317

aluminium oxyde 200 mg
magnésium hydroxyde 400 mg
compr. à croquer
40 5,30 €
100 10,57 €

compr. à croquer Sans Sucre
40 6,10 €

aluminium oxyde 230 mg/10 ml
magnésium hydroxyde 400 mg/10 ml
sirop susp.
250 ml 9,18 €

aluminium oxyde 230 mg/4,3 ml
magnésium hydroxyde 400 mg/4,3 ml
sirop susp. (sachet)
20 x 4,3 ml 9,56 €

MAGLID (Melisana) 317

algedrate (aluminium hydroxyde) 200 mg
magnésium hydroxyde 200 mg
compr. orodisp.
48 5,19 €

NEUTROSES (Pharmacobel) 317

carbonate, calcium 160 mg
kaolin 30 mg
carbonate, magnésium 114 mg
trisilicate, magnésium 20 mg
compr. à croquer
42 4,02 €

REFLUXINE ANTACID (Neocare)

alginate, sodium 500 mg/10 ml
hydrogénocarbonate, sodium 267 mg/10 ml
susp. (sachet)
24 x 10 ml 11,39 €

RENNIE (Bayer) \mathcal{G}_1

carbonate, calcium 680 mg	
carbonate, magnésium 80 mg	
past. (sans sucre) Mint	
24	3,96 €
60	7,73 €
120	12,37 €

RESTOFIT (Sterop) \mathcal{G}_1

calcium, carbonate 388 mg/10 g	
kaolin 466 mg/10 g	
magnésium hydroxyde 543 mg/10 g	
susp. (pdr, sachet)	
10 x 10 g	7,50 €
30 x 10 g	18,80 €

RIOPAN (Takeda) \mathcal{G}_1

magaldrate	
susp. (sachet)	
20 x 800 mg/10 ml	8,95 €
50 x 800 mg/10 ml	17,90 €
susp.	
250 ml 800 mg/10 ml	8,95 €

SYNGEL (Will-Pharma) \mathcal{G}_1

hydroxyde d'aluminium-carbonate de magnésium (gel codesséché) 125 mg/5 ml	
lidocaïne, chlorhydrate 12,5 mg/5 ml	
magnésium hydroxyde 200 mg/5 ml	
trisilicate, magnésium 125 mg/5 ml	
sirop susp.	
300 ml	14,50 €

3.1.3. DIVERS**Positionnement**

– L'association de bismuth + métronidazole + tétracycline est utilisée, en association avec l'oméprazole, pour l'éradication de *H. pylori* dans le trai-

tement de l'ulcère gastro-duodénal, p.ex. en cas d'allergie aux pénicillines (positionnement et posologie voir 3.1.).

Contre-indications

- Grossesse.
- Insuffisance rénale.

Effets indésirables

– Troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales), dysgueusie (goût métallique), céphalées, vertiges, somnolence, candidose, réactions d'hypersensibilité; bismuth (coloration noire des selles, décoloration de la langue, stomatite); voir aussi métronidazole (voir 11.3.3.1.); tétracycline (voir 11.1.3.).

Grossesse et allaitement

– Cette association est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse en raison de la présence de tétracycline (voir 11.1.3.).

TRYPLERA (Aptalis) \mathcal{G}_1

bismuth, sous-citrate potassique 140 mg		
(éq. bismuth oxyde 40 mg)		
métronidazole 125 mg		
tétracycline, chlorhydrate 125 mg		
gél.		
120	R/	76,35 €
Posol. 12 gél. p.j. en 4 prises pendant 10 jours		

3.2. Spasmolytiques

Les spasmolytiques proposés pour le traitement des troubles de la fonction vésicale sont repris en 7.1.

Positionnement

- La place de ces produits n'est pas claire. Les préparations orales peuvent être utilisées pendant une courte période comme traitement symptomatique dans le syndrome de l'intestin irritable; elles ne sont pas indiquées dans les affections de l'œsophage et de l'estomac.
- Les spasmolytiques agissent directement sur la fibre musculaire lisse, avec peu d'effets anticholinergiques, à l'exception du butylhyoscine (syn. butylscopolamine) qui est un anticholinergique.
- La menthe poivrée est proposée dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable [voir *Folia de janvier 2019*].
- La colique néphrétique n'est pas une indication des spasmolytiques [voir *Folia de novembre 2003*].

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs spastiques, comme dans le syndrome de l'intestin irritable.

Contre-indications

- Butylhyoscine: celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).
- Papavérine: insuffisance hépatique, maladies cardio-vasculaires graves.

Effets indésirables

- Alvérine: réactions allergiques telles qu'un exanthème ou un urticaire, affections hépatiques.
- Butylhyoscine: effets indésirables anticholinergiques classiques (voir *Intro.6.2.3.*).
- Menthe poivrée: céphalées, sensation de brûlure périanale, pyrosis; rarement allergie.
- Papavérine: hépatotoxicité, arythmies cardiaques en cas d'injection intraveineuse trop rapide.

Interactions

- Butylhyoscine: diminution de l'effet des gastroprocinétiques.

Alvérine

Posol. 120 à 360 mg p.j. en 1 à 3 prises

SPASMINE (Meda Pharma)

alvérine, citrate gél.	
40 x 60 mg	12,91 €
gél. Forte	
40 x 120 mg	21,04 €

Butylhyoscine

Posol. jusqu'à 60 mg p.j. en plusieurs prises

BUSCOPAN (Sanofi Belgium)

butylhyoscine, bromure compr. enr.	
50 x 10 mg	11,84 €
compr. pellic. Forte	
30 x 20 mg	14,55 €
supp.	
6 x 10 mg	4,28 €
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]	
6 x 20 mg/1 ml R/	5,84 €

Mébévérine

Posol. 400 à 800 mg p.j. en 3 prises (ou en 2 prises pour libération prolongée)

DUSPATALIN (Mylan EPD)

mébévérine, chlorhydrate compr. enr.		
40 x 135 mg	cx	9,41 €
120 x 135 mg	cx	13,57 €
gél. lib. prol. Retard		
30 x 200 mg		13,60 €
60 x 200 mg		21,74 €

MEBEVERINE EG (Eurogenerics)

mébévérine, chlorhydrate compr. pellic.		
40 x 135 mg	cx	7,56 €
120 x 135 mg	cx	10,88 €

Menthe poivrée (Mentha x piperita)

<i>Posol.</i> 182 à 1092 mg p.j. en 1 à 3 prises
--

TEMPOCOL (Will-Pharma)

Mentha x piperita (huile) caps. molle gastro-résist. 60 x 182 mg	16,99 €
90 x 182 mg	22,63 €

Otilonium

<i>Posol.</i> 80 à 120 mg p.j. en 2 à 3 prises
--

SPASMOMEN (Menarini)

otilonium, bromure compr. enr. 30 x 40 mg	R/cx ○	11,74 €
60 x 40 mg	R/cx ○	16,04 €

Papavérine*PAPAVERINE HCL STEROP (Sterop)*

papavérine, chlorhydrate sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.] 10 x 40 mg/2 ml	U.H.	[6 €]
10 x 100 mg/3 ml	U.H.	[13 €]

Divers**Positionnement**

– La siméticone est utilisée sans beaucoup d'arguments en cas de symptômes dus à un excès de gaz intestinaux.

Contre-indications

– Siméticone + aluminium oxyde: insuffisance rénale sévère.

Posologie

– Aucune posologie n'est mentionnée pour les produits repris ci-dessous étant donné les doutes quant à leur efficacité.

IMONOGAS (Johnson & Johnson Consumer)

siméticone caps. molle 30 x 240 mg	10,17 €
--	---------

*MAALOX ANTACID + ANTIGAS**(Sanofi Belgium) GpD*

siméticone 250 mg aluminium oxyde 500 mg compr. à croquer 16	5,52 €
---	--------

3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas

Ce chapitre reprend successivement:

- l'acide ursodéoxycholique
- les cholagogues, cholérétiques et hépatotropes
- les ferments digestifs.

Les sujets suivants sont discutés dans d'autres chapitres.

- Intoxication par le paracétamol avec risque de nécrose hépatique: l'administration intraveineuse d'acétylcystéine est nécessaire (voir 8.2.1.).
- Intoxication par l'*Amanite phalloïde*: silibiline (voir 20.1.).
- Prévention de l'hépatite A (voir 12.1.1.6.) et de l'hépatite B (12.1.1.7.)
- Hépatite B et hépatite C chronique: divers immunomodulateurs, antirétroviraux, ribavirine ou antiviraux spécifiques (voir 11.4.4.).

3.3.1. ACIDE URSODÉOXYCHOLIQUE

L'acide ursodéoxycholique, un acide biliaire, modifie la composition de la bile, entre autres en diminuant la concentration en cholestérol.

Positionnement

- Lithiase cholestérolique dans une vésicule biliaire fonctionnelle avec micro-lithiase radiotransparente, et pour laquelle une intervention chirurgicale est contre-indiquée. L'utilisation de l'acide ursodéoxycholique en prévention des récidives de lithiase intrahépatique ou de lithiase cholédocienne est peu étayée.
- Cholangite biliaire primitive: l'acide ursodéoxycholique constitue le traitement de premier choix et améliore les paramètres biochimiques et histologiques lorsque le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie. L'effet sur la fatigue et le prurit est variable. L'influence sur la survie n'est pas claire.
- Cholangite sclérosante primitive: les données sur base desquelles l'acide ursodéoxycholique est utilisé sont faibles.
- Cholestase intrahépatique de la grossesse (indication non mentionnée dans le RCP): l'acide ursodéoxycholique diminue les démangeaisons et améliore les tests hépatiques, mais il n'est pas prouvé que le traitement diminue la morbidité ou la mortalité fœtale [voir *Folia de mars* 2013].

Indications (synthèse du RCP)

- Microlithiase biliaire.
- Cholangite biliaire primitive et éventuellement cholangite sclérosante primitive.

Contre-indications

- Calculs biliaires radio-opaques, vésicule biliaire non fonctionnelle, coliques biliaires récurrentes.
- Inflammation aiguë de la vésicule biliaire, de l'intestin grêle, du côlon ou du foie interférant avec le cycle entéro-hépatique des sels biliaires.

Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.

DOZURSO (ACP)

acide ursodéoxycholique compr. pellic. 60 x 250 mg	R/b ⊖	16,43 €
compr. pellic. (séc.) 60 x 500 mg	R/b ⊖	32,51 €

URSOCHOL (Zambon)

acide ursodéoxycholique compr. (séc.) 50 x 150 mg	R/b ⊙	18,07 €
30 x 300 mg	R/b ⊙	20,57 €
100 x 300 mg	R/b ⊙	39,67 €

URSODEOXYCHOLIC ACID AMDIPHARM (Amdipharm)

acide ursodéoxycholique gél. 100 x 250 mg	R/b ⊖	28,16 €
---	-------	---------

URSOFALK (Dr. Falk)

acide ursodéoxycholique compr. pellic. (séc.) 100 x 500 mg	R/b ⊙	59,82 €
gél. 100 x 250 mg	R/b ⊙	33,18 €

3.3.2. CHOLAGOGUES, CHOLÉRÉTIQUES ET HÉPATOTROPES

Ces médicaments sont proposés pour un large éventail de symptômes dans la sphère hépato-biliaire.

Positionnement

- Il n'existe pas de preuves suffisantes de l'efficacité de ces produits. L'utili-

sation d'artichaut (*Cynara scolymus*), de romarin (*Rosmarinus officinalis*), de chardon marie (*Silybum marianum*) et de tilleul (*Tilia sylvestris*) repose sur «l'usage traditionnel» [voir *Folia d'avril 2011*].

– Certains de ces produits sont contre-indiqués dans l'insuffisance hépatique.

Contre-indications

– Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale grave est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

– Les effets indésirables de telles préparations sont peu connus.

CYNACTIL (Tilman)

Cynara scolymus (extrait sec)	200 mg	
Rosmarinus officinalis (extrait sec)	125 mg	
gél.	56	12,50 €

CYNAROL (Pharmacobel)

Cynara scolymus (extrait sec)		
compr. enr.		
50 x 200 mg		8,20 €
sol. à diluer		
90 ml 240 mg/1 ml		10,35 €

HEBUCOL (Will-Pharma)

Cynara scolymus (extrait sec)		
gél.		
30 x 400 mg		10,70 €

LEGALON (Meda Pharma)

Silybum marianum (silymarin)		
gél.		
60 x 140 mg	R/	34,71 €

LEGALON (Impexeco)

Silybum marianum (silymarin)		
gél.		
60 x 140 mg	R/	34,71 €
(importation parallèle)		

VIBTIL (Therabel) (4f)

Tilia sylvestris (nébulisat)		
compr. enr.		
40 x 250 mg		7,18 €

3.3.3. FERMENTS DIGESTIFS

La pancréatine contient différentes enzymes dont des amylases, des lipases et des protéases. Ces enzymes sont inactivées dans l'estomac, et un enrobage entérique est indispensable; un IPP peut être administré au préalable.

Indications (synthèse du RCP)

– Insuffisance pancréatique exocrine.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux, irritation buccale et péri-anale, réactions allergiques.

– Sténose du cæcum et du côlon ascendant (*fibrosing colonopathy*) chez les enfants atteints de mucoviscidose qui ont été traités pendant une période prolongée par des doses élevées d'enzymes pancréatiques.

Posologie

– Selon les besoins, maximum 10.000 U/kg/jour de lipase (unités définies par la Pharmacopée européenne).

Pancréatine

CREON (Mylan EPD)

amylase 3.600 U		
lipase 5.000 U		
protéase 200 U		
gran. gastro-résist.		
20 g	a! o	20,45 €

amylase 8.000 U		
lipase 10.000 U		
protéase 600 U		
gél. gastro-résist.		
20		9,95 €
100	a!b! o	20,15 €

amylase 18.000 U		
lipase 25.000 U		
protéase 1.000 U		
gél. gastro-résist.		
100	a!b! o	41,42 €

amylase 25.000 U		
lipase 40.000 U		
protéase 1.600 U		
gél. gastro-résist.		
100	a!b! o	62,81 €

3.4. Antiémétiques

En cas de vomissements, on utilise essentiellement:

- les gastroprokinétiques
- les antagonistes 5HT₃
- les antagonistes NK₁.

Ont une place limitée:

- les corticostéroïdes (*voir* 5.4.)
- certains antihistaminiques H₁ (*voir* 12.4.1.)
- certains antipsychotiques (*voir* 10.2.)
- le bromhydrate de scopolamine (syn. bromhydrate d'hyoscine).

Positionnement

- Le traitement symptomatique des nausées et des vomissements n'est justifié qu'après avoir recherché les étiologies possibles. Le métoclopramide et la dompéridone sont les mieux étudiés.
- Les vomissements survenant après un excès alimentaire ou éthylique ne requièrent que rarement un traitement particulier.
- Vomissements dans le contexte d'une gastro-entérite: il n'existe pas d'étude contrôlée portant sur le métoclopramide ou la dompéridone dans ce tableau clinique.
- En prévention du mal du transport (mal du voyage), une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée [*voir Folia de mai 2018*].
 - Les antihistaminiques H₁ avec un effet antiémétique (*voir* 12.4.1.) administrés 1/2 à 1 heure avant le départ, entre autres la cyclizine (non disponible comme spécialité en Belgique), la prométhazine, la diphenhydramine, le diméthylhydrinate et la méclozine, ont été évalués dans des études. En cas de voyages de longue durée, une deuxième dose peut être envisagée après quelques heures.
 - La dompéridone et le métoclopramide (*voir* 3.4.1.) ne sont pas efficaces ici.
- Pour prévenir les nausées et les vomissements postopératoires, des antagonistes 5HT₃, des corticostéroïdes, du métoclopramide ou de faibles doses de dropridol sont souvent administrés en association ou non [*voir Folia de juillet 2016*].
- La prise de médicaments peut provoquer des nausées et des vomissements: l'administration du médicament responsable sera interrompue dans la mesure du possible.
- Certains cytostatiques et la radiothérapie provoquent des nausées et des vomissements, ce qui peut nécessiter l'administration (préventive) d'antiémétiques. En fonction du type de chimiothérapie et de son pouvoir émétogène (élevé, intermédiaire ou faible), des antagonistes 5HT₃, des antagonistes NK₁, l'alizapride ou le métoclopramide peuvent être administrés. En cas de vomissements persistants après une chimiothérapie, des corticostéroïdes peuvent être utilisés en association à des antiémétiques classiques.

Grossesse et allaitement

- Nausées et vomissements pendant la grossesse
 - Les nausées et vomissements en début de grossesse régressent généralement spontanément ou grâce à des mesures diététiques. En cas de plaintes graves, un antiémétique s'avérera nécessaire. **La prudence s'impose particulièrement ici, ces symptômes survenant à un moment critique de l'organogénèse;**
 - Pour aucun antiémétique, l'absence de tératogénicité n'a été clairement prouvée;
 - Lorsque l'on décide d'administrer un traitement, la méclozine ou le métoclopramide sont à préférer [*voir Folia de mars 2012*];
 - Dans les formes sévères d'*hyperemesis gravidarum*, l'ondansétron est parfois utilisé «off-label». Les données de sécurité sont jusqu'à présent rassurantes, mis à part une possible augmentation du risque de fente labio-palatine [*voir Folia de décembre 2013*].
- L'utilisation de la dompéridone pour favoriser la lactation n'est une option pour les mères d'enfants prématurés que dans des cas spécifiques et à court terme. Il y a encore beaucoup d'incertitudes et il faut être conscient du risque d'allon-

gement de l'intervalle QT: le métoclopramide n'est toujours pas recommandé dans cette indication [voir *Folia de novembre 2017*].

3.4.1. GASTROPROCINÉTIQUES

L'alizapride, la dompéridone et le métoclopramide sont des substances chimiquement apparentées aux antipsychotiques. Elles augmentent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et le péristaltisme coordonné antroduodénal, avec pour conséquence l'accélération de la vidange gastrique.

Positionnement

– Voir 3.4.
– La dompéridone et le métoclopramide sont parfois utilisés pour stimuler la lactation (indication non mentionnée dans les RCP). Uniquement chez les mères d'enfants prématurés, la dompéridone peut être une option dans certains cas et à court terme, mais il existe de nombreuses incertitudes et il faut être conscient du risque de prolongation de l'intervalle QT par la dompéridone ; le métoclopramide est toujours à déconseiller dans cette indication [voir *Folia de novembre 2017*].

Indications (synthèse du RCP)

– Nausées et vomissements d'origines diverses.
– Hoquet persistant (métoclopramide par voie intraveineuse).

Contre-indications

– Alizapride et métoclopramide: antécédents de dyskésie tardive suite à un traitement par des antipsychotiques; phéochromocytome.
– Métoclopramide: contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an et déconseillé chez les enfants et les adolescents [voir *Folia d'octobre 2013*].
– Dompéridone: prolactinome; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse); utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et d'inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique «Effets indésirables»); insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Hyperprolactinémie, responsable dans de rares cas de galactorrhée ou d'impuissance.
– Effets centraux: somnolence et, surtout chez les enfants et les adolescents, troubles extrapyramidaux; dyskésies tardives en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les personnes âgées, moins fréquemment avec la dompéridone.

– Rare: crampes abdominales ou diarrhée.

– Métoclopramide en intraveineux: aussi risque de bradycardie sévère.

– Dompéridone: aussi **allongement de l'intervalle QT** chez les jeunes enfants, en cas de doses élevées (> 30 mg p.j. chez l'adulte) et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Les données quant à un risque éventuel de torsades de pointes et de mort subite sont limitées [voir *Folia de juin 2013*, *Folia d'avril 2014*, *Folia d'octobre 2014* et *Folia de juillet 2015*]; pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, voir *Intro.6.2.2*.

Grossesse et allaitement

– Voir 3.4.

Interactions

– Accélération de la vidange gastrique, avec ralentissement de la vitesse d'absorption de certains médicaments (p.ex. la digoxine) et accélération de l'absorption d'autres médicaments (p.ex. l'acide acétylsalicylique, la ciclosporine, le paracétamol).

– Diminution de l'effet des gastroprocinétiques en cas d'association à des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.

– Renforcement des effets indésirables des antipsychotiques.

– Métoclopramide: diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

– Métoclopramide et alizapride: sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool.

– Dompéridone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2*).

– La dompéridone est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).

Précautions particulières

– Dompéridone: vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les patients présentant des troubles électrolytiques ou une cardiopathie sous-jacente (voir rubrique «Effets indésirables»).

– Il est préférable de ne pas utiliser le métoclopramide chez les enfants et les adolescents en raison du risque accru de troubles extrapyramidaux dans ces

tranches d'âge: la dose chez l'adulte (quelle que soit la voie d'administration) ne doit pas dépasser 10 mg 3 fois par jour, et la durée de traitement est de maximum 5 jours [voir *Folia d'octobre 2013*].

– Métoclopramide et alizapride: la prudence s'impose chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Alizapride

Posol. per os
adulte: 150 à 300 mg p.j. en 2 à 3 prises
enfant: 2 à 4 mg/kg p.j. en 2 à 3 prises

LITICAN (Sanofi Belgium) Ω Ω

alizapride (chlorhydrate) compr. (séc.) 20 x 50 mg	R/b [!] \bigcirc	9,85 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 6 x 50 mg/2 ml	R/b \bigcirc	7,70 €

Dompéridone

Posol. per os:
- adulte et adolescent à partir de 35 kg:
jusqu'à maximum 30 mg p.j. en 3 prises
- enfant et adolescent avec un poids
< 35 kg: 0,25 mg/kg jusqu'à max. 3 x
p.j.

DOMPERIDONE EG (Eurogenerics) ∇ Ω Ω

dompéridone (maléate) compr. 30 x 10 mg	R/	7,08 €
dompéridone compr. orodisp. Instant 30 x 10 mg	R/	9,16 €
60 x 10 mg	R/	16,50 €
100 x 10 mg	R/	27,36 €

DOMPERIDONE TEVA (Teva) ∇ Ω Ω

dompéridone compr. orodisp. Instant 30 x 10 mg	R/	9,94 €
100 x 10 mg	R/	24,48 €

DOMPERIDON MYLAN (Mylan) ∇ Ω Ω

dompéridone (maléate) compr. pellic. 30 x 10 mg	R/	5,73 €
---	----	--------

DOMPERIDON TEVA (Teva) ∇ Ω Ω

dompéridone (maléate) compr. pellic. 30 x 10 mg	R/	7,05 €
100 x 10 mg	R/	21,15 €

MOTILIMUM

(Johnson & Johnson Consumer) ∇ Ω Ω

dompéridone (maléate) compr. pellic. 30 x 10 mg	R/	8,85 €
dompéridone compr. orodisp. Instant 30 x 10 mg	R/	12,36 €
susp. Pédiatrie 100 ml 1 mg/1 ml	R/	5,13 €
susp. 200 ml 5 mg/5 ml	R/	6,63 €

MOTILIMUM (Impexco) ∇ Ω Ω

dompéridone (maléate) compr. pellic. 30 x 10 mg	R/	8,79 €
---	----	--------

(importation parallèle)

OROPERIDYS (Pierre Fabre Sante) ∇ Ω Ω

dompéridone compr. orodisp. 30 x 10 mg	R/	9,00 €
--	----	--------

ZILIUM (Kela) ∇ Ω Ω

dompéridone (maléate) compr. 30 x 10 mg	R/	5,58 €
---	----	--------

Métoclopramide

Posol. per os: 15 à 30 mg p.j. en 3 prises

PRIMPERAN (Sanofi Belgium) Ω Ω

métoclopramide, chlorhydrate compr. (séc.) 30 x 10 mg	R/b [!] \bigcirc	8,19 €
sirop sol. 200 ml 5 mg/5 ml	R/b [!] \bigcirc	6,93 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 6 x 10 mg/2 ml	R/b \bigcirc	6,22 €

3.4.2. ANTAGONISTES 5HT₃

Positionnement

– Voir 3.4.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires ou induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse), en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse.

Effets indésirables

– Céphalées, bouffées de chaleur.
– Constipation, hoquet, augmentation transitoire des transaminases.
– Allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir *Intro.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

– Voir 3.4.

Interactions

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse.

Granisétron**KYTRIL (Roche)**

granisétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 1 mg	U.H.	[48 €]
sol. inj./perf. i.v. [amp.] 1 x 3 mg/3 ml	U.H.	[10 €]

Ondansétron**AVESSARON (Novartis Pharma)**

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	R/	51,36 €
---	----	---------

ONDANSETRON ACCORD HEALTHCARE

(Accord)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[15 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[22 €]

ONDANSETRON B. BRAUN (B. Braun)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 10 x 4 mg/2 ml	U.H.	[36 €]
20 x 8 mg/4 ml	U.H.	[112 €]

ONDANSETRON EG (Eurogenerics)

ondansétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 8 mg	R/h	31,91 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[36 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[21 €]

ONDANSETRON FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[37 €]
ondansétron sol. inj./perf. i.v. [amp.] 5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[28 €]

ONDANSETRON MYLAN (Mylan)

ondansétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 8 mg	R/h	36,91 €
sol. inj./perf. i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[37 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[25 €]

ONDANSETRON SANDOZ (Sandoz)

ondansétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 8 mg	R/h!	51,03 €
---	------	---------

ONDANSETRON TEVA (Teva)

ondansétron (chlorhydrate) compr. pellic. 10 x 4 mg	R/h	23,40 €
---	-----	---------

ZOFRAN (Novartis Pharma)

ondansétron lyophilisat Zydys 10 x 8 mg	U.H.	[42 €]
supp. 5 x 16 mg	U.H.	[34 €]
ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[24 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[37 €]

ZOFSETRON (Sandoz)

ondansétron (chlorhydrate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	U.H.	[25 €]
5 x 8 mg/4 ml	U.H.	[39 €]

Palonosétron**ALOXI (Vifor)**

palonosétron (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[27 €]
--	------	--------

PALONOSETRON ACCORD (Accord)

palonosétron (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[27 €]
--	------	--------

PALONOSETRON FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

palonosétron (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[27 €]
sol. inj. i.v. [ser. préremplie] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[27 €]

PALONOSETRON SANDOZ (Sandoz)

palonosétron (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	U.H.	[27 €]
--	------	--------

Tropisétron**NOVABAN (Alkopharm)**

tropisétron (chlorhydrate) gél. 5 x 5 mg	U.H.	[26 €]
sol. inj./perf. i.v. [amp.] 1 x 2 mg/2 ml	U.H.	[10 €]
1 x 5 mg/5 ml	U.H.	[5 €]

3.4.3. ANTAGONISTES NK₁

L'aprépitant et le nétupitant (disponible uniquement en association, voir 3.4.4.) sont des antagonistes de la substance P au niveau des récepteurs de la neurokinine-1 (NK₁). Le fosaprépitant est une prodrogue qui est rapidement transformée en aprepitant.

Positionnement

– Voir 3.4.

Indications (synthèse du RCP)

– Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement

émétisantes, en association à un antagoniste 5HT₃ et à un corticostéroïde.

Effets indésirables

- Céphalées, asthénie, hoquet, constipation, diarrhée, élévation des transaminases.
- Fosaprépitant: aussi réactions au site d'injection.

Interactions

- L'aprépitant et le fosaprépitant sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4, et des inducteurs du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) avec, par induction du CYP2C9, diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

EMEND (MSD)

phase I		
aprépitant 125 mg		
gél. (1)		
phase II		
aprépitant 80 mg		
gél. (2)		
3 (1+2)	U.H.	[56 €]

IVEMEND (MSD)

fosaprépitant (diméglumine)		
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 150 mg	U.H.	[64 €]

3.4.4. ASSOCIATIONS D'ANTIÉMÉTIQUES

Positionnement

- Voir 3.4.
- Le palonosétron est un antagoniste 5HT₃ (voir 3.4.2.).
- Le nétupitant est un antagoniste NK₁ qui n'est actuellement disponible qu'en association.

Indications (synthèse du RCP)

- Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement ou modérément émétisantes.

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

- Ceux de chaque substance (voir 3.4.2. et 3.4.3.).

Interactions

- Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

AKYNZEO (Vifor) ▼ G₁D

nétupitant 300 mg		
palonosétron (chlorhydrate) 0,5 mg		
gél.		
1	U.H.	[63 €]

3.5. Laxatifs

Ce chapitre reprend:

- les laxatifs de lest
- la paraffine liquide
- les laxatifs osmotiques
- les laxatifs de contact
- le prucalopride
- le linaclotide
- les laxatifs à usage rectal
- des associations de laxatifs.

En cas de constipation due à l'usage chronique d'opioïdes, on utilise parfois la méthylnaltrexone (voir 8.4.) ou l'association d'oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.).

Positionnement

- Voir *Folia de juillet 2006*.
- Dans la constipation, la prise en charge consiste d'abord à adopter des mesures diététiques adéquates (p.ex. augmentation de la consommation de fibres), une hydratation et une activité physique suffisantes, à ne pas ignorer le besoin de défécation et à prendre le temps nécessaire aux toilettes.
- L'utilisation de laxatifs ne se justifie qu'après avoir recherché une étiologie éventuelle.
- Les laxatifs sont indiqués lorsque l'effort à fournir lors de la défécation est néfaste pour le patient (p.ex. en cas d'hernie inguinale). Ils peuvent aussi être utiles en cas de constipation due à des médicaments, par exemple lors de l'utilisation d'opioïdes chez des patients en soins palliatifs. Les laxatifs sont également utilisés préalablement à une intervention chirurgicale, une endoscopie ou une imagerie. L'utilisation prolongée de laxatifs est rarement nécessaire, sauf parfois chez les personnes âgées et les personnes atteintes d'une affection neurologique.
- La place exacte de bon nombre de produits mentionnés ici n'est pas claire. Les laxatifs osmotiques sont les mieux étudiés.
- La paraffine, le macrogol avec des électrolytes et les laxatifs à usage rectal peuvent être utilisés en présence de fécalomes.
- L'usage chronique de laxatifs irritant l'intestin tels que les laxatifs de contact, peut être responsable de troubles électrolytiques et d'une perturbation de la fonction rénale, et est dès lors à déconseiller, en particulier chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale.
- La place exacte du prucalopride [voir *Folia de janvier 2016*] et du linaclotide [voir *Folia de janvier 2017*] n'est pas claire en raison du manque d'études comparatives avec d'autres produits.
- Lors de l'usage chronique d'opioïdes puissants, il est préférable de prescrire préventivement des laxatifs [voir *Folia de janvier 2003*]; dans cette indication, on peut aussi utiliser la méthylnaltrexone (voir 8.4.) ou l'association d'oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.), sans preuve de supériorité par rapport aux laxatifs.
- Les opioïdes peu puissants, le fer et le calcium ainsi que les médicaments avec propriétés anticholinergiques (voir *Intro. 6.2.3.*) peuvent également provoquer de la constipation.

Grossesse et allaitement

- Voir *Folia de juillet 2018*
- Les laxatifs de lest, le lactulose, le lactitol, le sorbitol et les macrogols font partie du traitement de premier choix de la constipation pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- La paraffine liquide et le bisacodyl ne sont à utiliser que ponctuellement en cas d'échec des laxatifs de lest ou osmotiques, en cas de constipation sévère, et ceci pour une très courte période.
- Les laxatifs à base de sels minéraux et la plupart des laxatifs de contact sont déconseillés pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Interactions

- Risque de diminution de l'absorption de divers médicaments, mais ceci pose peu de problèmes en pratique.

3.5.1. LAXATIFS DE LEST

L'augmentation du volume du bol fécal stimule l'activité motrice du côlon; cette augmentation peut être obtenue soit par une alimentation plus riche en fibres, soit par la prise de polysaccharides non digestibles, et ce en présence d'un apport hydrique suffisant.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Constipation.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.
– Obstruction œsophagienne et intestinale, le plus souvent en cas d'apport hydrique insuffisant, surtout chez les personnes âgées ou atteintes de lésions sténosantes.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, les laxatifs de lest ne sont pas indiqués.
– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

COLOFIBER (Meda Pharma)

Plantago ovata (graine) 4,55 g	
Plantago ovata (tégument de la graine) 0,15 g	
gran. (sachet)	
20	12,68 €
<i>Posol.</i> 2 sachets le soir	

NORMACOL (Norgine)

Sterculia urens (gomme)	
gran. (sachet)	
30 x 6,2 g	11,77 €
gran.	
375 g 3,1 g/5 g	11,77 €
<i>Posol.</i> 5 à 10 ml de granulés ou 1 sachet 2 à 3 x p.j.	

SPAGULAX M (Almirall)

Plantago ovata (tégument de la graine)	
poudre efferv. (sachet)	
20 x 2,14 g	8,34 €
<i>Posol.</i> 1 sachet 3 x p.j.	

SPAGULAX M (Almirall)

Plantago ovata (tégument de la graine)	
gran.	
700 g 3,5 g/5 g	12,52 €
<i>Posol.</i> 15 ml de granulés 3 x p.j.	

3.5.2. PARAFFINE LIQUIDE

La paraffine ramollit et lubrifie les selles et les fécalomes.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Utilisation à court terme pour prévenir un fécalome (p.ex. après un repas baryté).
– Constipation avec fécalome.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
– Personnes âgées, patients débilisés, nourrissons, jeunes enfants et patients avec des troubles de la déglutition, en raison du risque de pneumonie graisseuse.

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.
– Pneumonie graisseuse, surtout chez les personnes avec des troubles de la déglutition et chez les très jeunes enfants.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

LANSOYL PARAFFINE

(Johnson & Johnson Consumer)

paraffine (liquide)	
gel or.	
225 g 3,91 g/5 g	7,14 €
<i>Posol.</i> 15 ml 1 à 3 x p.j.	

3.5.3. LAXATIFS OSMOTIQUES

3.5.3.1. Lactitol, lactulose et sorbitol

Le lactitol et le lactulose sont des disaccharides synthétiques qui ne sont pas digérés dans l'intestin grêle. Les bactéries du côlon les scindent en monosaccharides tels le galactose, le fructose et le sorbitol qui sont surtout laxatifs par leurs propriétés osmotiques. L'administration de lactitol et de lactulose abaisse le pH par formation d'acides organiques, avec diminution de la résorption de NH_3 , ce qui explique leur utilisation dans l'encéphalopathie hépatique.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Constipation.
– Lactitol et lactulose: aussi encéphalopathie hépatique.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
– Lactitol et lactulose: aussi galactosémie.
– Sorbitol: aussi intolérance au fructose.

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, le lactitol, le lactulose et le sorbitol ne sont pas indiqués.

Lactitol

Posol. constipation: adulte: 20 g, ensuite 10 g p.j. en 1 prise

IMPORTAL (ACRAF)

lactitol
poudre (sachet) or. 20 x 10 g 9,99 €

Lactulose

Posol. constipation:
- adulte: 10 à 30 g (15 à 45 ml), ensuite 10 à 20 g (15 à 30 ml) p.j. en 1 prise (doses plus élevées dans l'encéphalopathie)
- enfant:
• < 1 an: 5 ml p.j.
• 1 à 5-6 ans: 5 à 10 ml p.j.
• 5-6 à 14 ans: 15 à 20 ml p.j.

BIFITERAL (Mylan EPD)

lactulose
sirop sol. 500 ml 3,33 g/5 ml R/b! O 9,51 €
(spécialité destinée à l'usage dans l'encéphalopathie hépatique)

DUPHALAC (Mylan EPD)

lactulose
poudre (sachet) or. Dry 20 x 10 g 13,95 €
sirop sol. (sachet) [667 mg/1 ml] 20 x 10 g/15 ml 11,36 €
sirop sol. (sachet) Fruit [667 mg/1 ml] 20 x 10 g/15 ml 11,36 €
sirop sol. [667 mg/1 ml] 300 ml 3,33 g/5 ml 9,06 €
500 ml 3,33 g/5 ml 12,97 €
1 000 ml 3,33 g/5 ml 20,05 €

LACTULOSE EG (Eurogenerics)

lactulose
sol. (pdr, sachet) 30 x 10 g 16,73 €
sirop sol. (sachet) 20 x 10 g/15 ml 9,09 €
sirop sol. 300 ml 3,35 g/5 ml 7,25 €
500 ml 3,35 g/5 ml 10,38 €

LACTULOSE RESOLUTION (ABC Chemicals)

lactulose
sirop sol. 500 ml 3,3 g/5 ml 9,20 €

LACTULOSE SANDOZ (Sandoz)

lactulose
sirop sol. 300 ml 3,35 g/5 ml 6,95 €
500 ml 3,35 g/5 ml 9,95 €

LACTULOSE TEVA (Teva)

lactulose
sirop sol. 500 ml 3,1 g/5 ml 9,42 €

Sorbitol

Posol. 5 à 10 g p.j. en 1 prise

SORBITOL DELALANDE (Sanofi Belgium)

sorbitol
sol. (pdr, sachet) 20 x 5 g 4,92 €

3.5.3.2. Macrogol

Le macrogol augmente le volume des liquides intestinaux; grâce à cet effet osmotique, le volume fécal augmente et les selles deviennent plus molles. Une distinction est faite ci-dessous entre les préparations pour le lavage intestinal et celles pour le traitement de la constipation (avec ou sans électrolytes).

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Constipation (préparations à faibles doses).
– Constipation avec fécalome.
– Lavage intestinal en préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale (le plus souvent préparations à doses élevées).

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.
– Déshydratation et troubles électrolytiques.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

Précautions particulières

– Préparations à doses élevées: les produits doivent être dissous, et pris avec une grande quantité d'eau. La prudence s'impose chez les patients souffrant de troubles électrolytiques, d'insuffisance rénale, de déshydratation ou d'insuffisance cardiaque.

– La teneur en sodium de certaines préparations peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Macrogol pour le lavage intestinal

COLOFORT (Ipsen)

macrogol 4.000 64 g	
sodium, sulfate 5,7 g	
sodium, hydrogénocarbonate 1,68 g	
sodium, chlorure 1,46 g	
potassium, chlorure 0,75 g	
sol. (pdr, sachet)	
4	16,62 €

ENDOFALK (Dr. Falk)

macrogol 3.350 52,5 g	
sodium, chlorure 1,4 g	
sodium, hydrogénocarbonate 715 mg	
potassium, chlorure 185 mg	
sol. (pdr, sachet)	
6	12,79 €

ENDOPEG (B. Braun)

macrogol 4.000 295 mg/5 ml	
sodium, sulfate 28,4 mg/5 ml	
sodium, hydrogénocarbonate 8,4 mg/5 ml	
sodium, chlorure 7,3 mg/5 ml	
potassium, chlorure 3,75 mg/5 ml	
sol. gastr./or.	
6 x 1 l	U.H. [9 €]

KLEAN-PREP (Norgine)

macrogol 3.350 59 g	
sodium, sulfate 5,7 g	
sodium, hydrogénocarbonate 1,7 g	
sodium, chlorure 1,5 g	
potassium, chlorure 0,7 g	
sol. (pdr, sachet)	
4	18,16 €

MOVIPREP (Norgine)

composant I	
macrogol 3.350 100 g	
sodium, sulfate 7,5 g	
sodium, chlorure 2,69 g	
potassium, chlorure 1,02 g	
sol. (pdr, sachet) (I)	
composant II	
ascorbate, sodium 5,9 g	
acide ascorbique 4,7 g	
sol. (pdr, sachet) (II)	
2 x 2 (I+II)	19,02 €

composant I	
macrogol 3.350 100 g	
sodium, sulfate 7,5 g	
sodium, chlorure 2,69 g	
potassium, chlorure 1,02 g	
sol. (pdr, sachet) Orange (I)	
composant II	
ascorbate, sodium 5,9 g	
acide ascorbique 4,7 g	
sol. (pdr, sachet) Orange (II)	
2 x 2 (I+II)	19,02 €

Macrogol sans électrolytes en cas de constipation

Posol. adulte: 1 à 2 sachets le matin

FORLAX (Ipsen)

macrogol 4.000	
sol. (pdr, sachet) Junior	
20 x 4 g	9,90 €
sol. (pdr, sachet)	
20 x 10 g	13,90 €

FORLAX (Impexco)

macrogol 4.000	
sol. (pdr, sachet)	
20 x 10 g	13,90 €
(importation parallèle)	

FORLAX (PI-Pharma)

macrogol 4.000	
sol. (pdr, sachet)	
20 x 10 g	13,90 €
(importation parallèle)	

Macrogol avec électrolytes en cas de constipation

Posol. adulte: 1 à 3 sachets ou 1 à 3 x 25 ml (pour solution à diluer) p.j.

CURAPEG (Teva)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
30	14,79 €
50	23,00 €

LAXIDO (Tramedico)

macrogol 3.350 6,563 g	
sodium, chlorure 175,4 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 89,3 mg	
potassium, chlorure 25,1 mg	
sol. (pdr, sachet) Junior Neutral	
30	R/ 12,05 €

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet) Nature	
20	10,29 €
50	23,45 €
sol. (pdr, sachet) Orange	
20	10,29 €
50	23,45 €

MACROGOL + ELECTROLYTES EG

(Eurogenerics)

macrogol 3.350 6,563 g	
sodium, chlorure 175,4 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 89,3 mg	
potassium, chlorure 23,3 mg	
sol. (pdr, sachet) Junior	
30	R/ 11,08 €
60	R/ 21,45 €
macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
20	11,08 €
40	21,45 €

MACROGOL + ELECTROLYTES SANDOZ
(Sandoz)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
8	5,10 €
20	10,89 €
50	26,00 €

MOLAXOLE (Meda Pharma)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
20	9,98 €
30	14,55 €

MOVICOL (Norgine)

macrogol 3.350 6,563 g	
sodium, chlorure 175,4 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 89,3 mg	
potassium, chlorure 15,9 mg	
sol. (pdr, sachet) Junior Arome	
30 R/	15,15 €

macrogol 3.350 6,563 g	
sodium, chlorure 175,4 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 89,3 mg	
potassium, chlorure 25,1 mg	
sol. (pdr, sachet) Junior Neutral	
30 R/	15,15 €

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 31,7 mg	
sol. (pdr, sachet) Goût chocolat	
20	15,15 €

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
20	15,15 €

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,8 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,6 mg	
potassium, chlorure 50,2 mg	
sol. (pdr, sachet) Neutral	
20	15,15 €

macrogol 3.350 2,625 g/5 ml	
sodium, chlorure 70,14 mg/5 ml	
sodium, hydrogénocarbonate 35,7 mg/5 ml	
potassium, chlorure 9,32 mg/5 ml	
sol. à diluer Liquide Goût orange	
500 ml	15,15 €

macrogol 3.350 13,125 g/25 ml	
sodium, chlorure 350,8 mg/25 ml	
sodium, hydrogénocarbonate 178,6 mg/25 ml	
potassium, chlorure 50,2 mg/25 ml	
sol. (sachet) Unidose	
20 x 25 ml	15,15 €
50 x 25 ml	30,90 €

MOVICOL (Impexco)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 31,7 mg	
sol. (pdr, sachet) Goût chocolat	
20	14,70 €

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
20	14,70 €

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,8 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,6 mg	
potassium, chlorure 50,2 mg	
sol. (pdr, sachet) Neutral	
20	14,70 €
(importation parallèle)	

MOVICOL (PI-Pharma)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
20	14,26 €
(importation parallèle)	

MOVOLAX (Apotex)

macrogol 3.350 13,125 g	
sodium, chlorure 350,7 mg	
sodium, hydrogénocarbonate 178,5 mg	
potassium, chlorure 46,6 mg	
sol. (pdr, sachet)	
20	12,76 €
50	22,95 €

3.5.3.3. Laxatifs à base de sels minéraux

Les laxatifs à base de phosphates ou de sulfates augmentent le volume fécal par un effet osmotique, et rendent les selles plus molles.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale.

– Laxatifs à base de phosphates: aussi constipation sévère.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

– Ascite.

– Insuffisance cardiaque.

– Insuffisance rénale sévère, déshydratation ou troubles électrolytiques.

Effets indésirables

– Flatulence, crampes abdominales.

– Déshydratation et troubles électrolytiques.

– Laxatifs à base de phosphate: néphropathie aiguë, avec parfois une insuffisance rénale chronique irréversible [voir *Folia d'août 2006*].

– Laxatifs à base de sulfates: élévation temporaire de l'uricémie.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, les laxatifs à base de sels minéraux ne sont pas indiqués.

– Les produits doivent être dissous, et doivent être pris avec une grande quantité d'eau.

– La prudence s'impose en cas de risque accru de déshydratation ou de troubles électrolytiques.

– La teneur en sodium peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime hyposodé strict.

Laxatifs à base de phosphates

CLEEN PHOSPHO-SODA (Kela) Ω Ω

phosphate, monosodium 2,71 g/5 ml	
phosphate, disodium 1,2 g/5 ml	
sol. à diluer	
45 ml	8,08 €

Laxatifs à base de sulfates

EZICLEN (Tramedico) ∇ Ω Ω

sulfate, sodium 17,51 g/176 ml	
sulfate, magnésium 3,276 g/176 ml	
sulfate, potassium 3,13 g/176 ml	
sol. à diluer	
2 x 176 ml	20,33 €

3.5.4. LAXATIFS DE CONTACT

Les laxatifs de contact stimulent la motilité et la sécrétion intestinales. Ce groupe comprend les dérivés anthraquinoniques naturels et synthétiques, ainsi que les dérivés du diphénylméthane.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement à court terme, p.ex. comme préparation à un examen ou à une intervention au niveau de l'intestin.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

– Déshydratation sévère.

Effets indésirables

– Crampes intestinales, diarrhée avec risque de déshydratation, surtout chez les personnes âgées.

– Détérioration de la fonction rénale, troubles électrolytiques, surtout hypoka-

liémie, avec faiblesse musculaire et perte de poids en cas d'utilisation chronique.

– Dérivés anthraquinoniques: aussi pseudomélanoïde du côlon, réactions d'hypersensibilité, coloration brunâtre des urines.

Grossesse et allaitement et interactions

– Voir 3.5.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, les laxatifs de contact ne sont pas indiqués.

– Attention en cas d'utilisation concomitante de diurétiques vu le risque de troubles électrolytiques.

– L'usage chronique de laxatifs de contact est à déconseiller.

3.5.4.1. Dérivés anthraquinoniques

Senoside B

Posol. 10 à 32 mg p.j. en 1 prise

FUCA (Melisana)

Cassia senna (senoside B)	
compr. enr.	
30 x 10 mg	4,16 €

GRAINS DE VALS SENNA (Qualiphar)

Cassia senna (senoside B)	
compr. enr.	
20 x 16 mg	5,85 €

3.5.4.2. Dérivés du diphénylméthane

Bisacodyl

Posol.
- per os: 5 à 10 mg p.j. en 1 prise
- voie rectale: 10 mg p.j. en 1 prise

BISACODYL EG (Eurogenerics)

bisacodyl	
compr. gastro-résist.	
40 x 5 mg	6,10 €

BISACODYL TEVA (Teva)

bisacodyl	
compr. gastro-résist.	
30 x 10 mg	5,20 €

DULCOLAX BISACODYL (Sanofi Belgium)

bisacodyl	
compr. gastro-résist.	
40 x 5 mg	7,11 €
supp.	
10 x 10 mg	7,21 €

MUCINUM (Pharmacobel)

bisacodyl	
compr. gastro-résist.	
30 x 5 mg	3,81 €

PURGO-PIL (*Qualiphar*)

bisacodyl
compr. gastro-résist.
30 x 10 mg 7,55 €

Picosulfate

<i>Posol.</i> 5 à 10 mg p.j. en 1 prise

DULCOLAX PICOSULPHATE (*Sanofi Belgium*)

picosulfate, sodium
caps. molle
50 x 2,5 mg 10,21 €
gtts sol.
30 ml 7,5 mg/1 ml 11,21 €
(1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg)

FRUCTINES (*Pharmethic*)

picosulfate, sodium
compr. à sucer
30 x 5 mg 5,21 €
gtts sol.
15 ml 7,5 mg/1 ml 5,10 €
(1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg)

LAXOBERON (*Sanofi Belgium*)

picosulfate, sodium
gtts sol.
15 ml 7,5 mg/1 ml 6,37 €
(1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg)

PICOLAXINE (*Pharmacobel*)

picosulfate, sodium
compr.
30 x 5 mg 4,81 €

3.5.5. PRUCALOPRIDE

Le prucalopride, un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT₄) dans le côlon, chimiquement apparenté au cisapride, stimule la motricité colique.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Constipation chronique résistante au traitement chez l'adulte.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

Effets indésirables

– Céphalées.
– Douleurs abdominales, nausées, diarrhée.

Grossesse et allaitement

– La prise de prucalopride est déconseillée pendant la grossesse en raison de cas d'avortement spontané observés au cours d'essais cliniques; aucun lien de causalité n'est prouvé.
– Le prucalopride n'est pas recommandé pendant l'allaitement par manque de données concernant l'innocuité chez l'enfant.

Précautions particulières

– En cas d'impaction fécale, le prucalopride n'est pas indiqué.

RESOLOR (*Shire*) \mathcal{R} \mathcal{D}

prucalopride (succinate) compr. pellic. 14 x 1 mg	R/	35,89 €
28 x 1 mg	R/	61,60 €
14 x 2 mg	R/	42,85 €
28 x 2 mg	R/	75,50 €

Posol. 1 à 2 mg p.j. en 1 prise

3.5.6. LINACLOTIDE

Le linaclotide, structurellement proche de certaines endotoxines bactériennes, exerce un effet laxatif.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère avec constipation chez l'adulte.

Contre-indications

– Obstruction ou perforation intestinale.

Effets indésirables

– Diarrhée parfois sévère, nausées, douleurs abdominales, flatulence.

Grossesse et allaitement et interactions

– La prise de linaclotide est déconseillée pendant la grossesse et la période d'allaitement par manque de données concernant l'innocuité.

<i>Posol.</i> 1 gél. 1 x p.j.

CONSTELLA (*Allergan*)

linaclotide gél. 28 x 290 µg	R/	56,50 €
------------------------------------	----	---------

3.5.7. LAXATIFS À USAGE RECTAL

Les laxatifs à usage rectal agissent localement par un effet osmotique et ramollissant, et provoquent une contraction rectale.

Positionnement

– Voir 3.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Fécalome.
– Constipation chez les patients alités.
– Avant un examen endoscopique ou radiographique du côlon distal.
– Avant un accouchement ou une intervention chirurgicale.

Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacolon toxique.
- Sorbitol: intolérance au fructose.
- Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale grave est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

- Irritation de la muqueuse rectale, allant jusqu'à l'érosion.
- Lavement à base de phosphate: aussi hypocalcémie chez l'enfant et chez les patients atteints d'insuffisance rénale si le lavement n'est pas évacué immédiatement.

Grossesse et allaitement et interactions

- Les laxatifs à usage rectal sont à utiliser seulement occasionnellement en cas de constipation distale [voir *Folia de juillet 2018*].

CLEEN ENEMA (Kela) G_1D

phosphate, monosodium 181 mg/1 ml	
phosphate, disodium 80 mg/1 ml	
sol. rect. Adulte	
133 ml	2,78 €
sol. rect. Enfant	
66,6 ml	2,59 €

COLEXYLYSMA (Tramedico) G_1D

phosphate, monosodium 140 mg/1 ml	
phosphate, disodium 32 mg/1 ml	
sol. rect.	
20 x 133 ml	40,73 €

GLYCERINE SUPPO'S (Kela) D

glycérol	
supp. Enfant et Bébé	
10 x 1,3 g	3,45 €
supp. Adulte	
10 x 2,4 g	3,80 €
100 x 2,4 g	23,83 €

LAVEMENT AU PHOSPHATE (Norgine) G_1D

phosphate, monosodium 182 mg/1 ml	
phosphate, disodium 80 mg/1 ml	
sol. rect.	
130 ml	3,13 €

LAXAVIT (Kela) D

docosate, sodium 21 mg/1 ml	
glycérol 1,2 g/1 ml	
sol. rect.	
1 x 12 ml	2,14 €
3 x 12 ml	5,02 €

MICROLAX (Johnson & Johnson Consumer)

sorbitol 625 mg/1 ml	
citrate, sodium 90 mg/1 ml	
laurylsulfocétate, sodium 9 mg/1 ml	
sol. rect.	
4 x 5 ml	6,10 €
12 x 5 ml	15,66 €

NORGALAX (Norgine)

docosate, sodium	
gel rect.	
6 x 120 mg/10 g	45,71 €

SUPPOSITOIRES À LA GLYCERINE LAMBO D

glycérol	
supp. Bébé	
10 x 0,65 g	3,45 €
supp. Enfant	
10 x 1,3 g	3,45 €
supp. Adulte	
10 x 2,4 g	3,80 €
100 x 2,4 g	24,20 €

3.5.8. ASSOCIATIONS DE LAXATIFS**Positionnement**

- Voir 3.5.
- En dehors du cadre du lavage intestinal en préparation à une coloscopie ou à un lavement baryté, ces associations sont difficiles à justifier.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, et précautions particulières

- Ceux de chaque substance.
- Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale grave est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Associations de laxatifs pour la vidage intestinale**CITRAFLEET (Kela) G_1D**

acide citrique 10,97 g	
magnésium oxyde 3,5 g	
picosulfate, sodium 10 mg	
sol. (pdr, sachet)	
2	17,20 €

PICOPREP (Ferring) G_1D

acide citrique 12 g	
magnésium oxyde 3,5 g	
picosulfate, sodium 10 mg	
sol. (pdr, sachet)	
2	18,92 €

PLENVU (Norgine)

I	
macrogol 3.350 100 g	
sodium, sulfate 9 g	
sodium, chlorure 2 g	
potassium, chlorure 1 g	
sol. (pdr, sachet) (1)	
II	
macrogol 3.350 40 g	
sodium, chlorure 3,2 g	
potassium, chlorure 1,2 g	
sol. (pdr, sachet) (1)	
III	
ascorbate, sodium 48,11 g	
acide ascorbique 7,54 g	
sol. (pdr, sachet) (1)	
1 x 3 (1+1+1)	19,98 €
(1ère prise: I; 2ème prise: II + III; voir RCP 4.2)	

Associations de laxatifs pour le traitement de la constipation**AGIOLAX (Meda Pharma)**

Plantago ovata (graine) 2,76 g/5 g	
Cassia senna (sennoside B) 8,3 mg/5 g	
gran.	
250 g	10,71 €

3.6. Antidiarrhéiques

Les antidiarrhéiques ont été regroupés ici en cinq classes:

- les adsorbants et astringents
- les probiotiques
- les freinateurs du transit intestinal
- les antisécrétoires
- les inhibiteurs de la sérotonine.

Positionnement

- Voir *Folia d'août 2005 et de juillet 2009*.

- Antidiarrhéiques

- Les antidiarrhéiques peuvent avoir une place dans le traitement symptomatique de la diarrhée chez l'adulte.
- En cas de colite ulcéreuse, les freinateurs du transit intestinal doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de mégacôlon toxique.

- Réhydratation

- La prise en charge de la gastro-entérite aiguë consiste d'abord à prévenir et traiter la déshydratation.

• Réhydratation orale.

- Les solutions de réhydratation orale peuvent être préparées à partir de sachets de poudre disponibles en pharmacie. Ils contiennent un mélange d'hydrates de carbone et de sels, qui doit être ajouté à une quantité déterminée d'eau.

- En prévention de la déshydratation en cas de diarrhée (nourrissons et jeunes enfants, personnes âgées, personnes atteintes d'une affection chronique comme le diabète), ces solutions de réhydratation orale peuvent être indiquées. Pour la prévention de la déshydratation chez les nourrissons de moins d'un an, 10 ml/kg de solution de réhydratation orale peuvent être administrés par épisode de défécation liquide; chez les enfants de plus d'un an et chez l'adulte, une telle prévention est généralement inutile et il est plutôt conseillé de boire souvent (soupe, thé, ...).

- Dans le traitement de la déshydratation modérée (perte de 5% du poids corporel en eau), 50 à 75 ml/kg sont administrés par petites quantités régulières sur une période de 4 à 6 heures. Après réhydratation, l'alimentation normale peut être reprise; tant que la diarrhée persiste, 10 ml/kg peuvent être administrés par épisode de défécation liquide.

- En cas de déshydratation sévère (perte > 5% du poids corporel en eau), ou en cas d'échec de la réhydratation orale, une réhydratation parentérale peut être nécessaire, ce qui est plus souvent le cas chez les nourrissons.

- Traitement anti-infectieux

- La diarrhée aiguë est très souvent d'origine infectieuse. Dans la plupart des cas, il s'agit de gastro-entérites virales.

• Certains virus, p.ex. les rotavirus, sont parfois responsables d'épidémies, surtout chez les jeunes enfants. Il n'y a pas de médicaments actifs contre ces virus et la seule mesure à prendre consiste à compenser les pertes liquidiennes et à instaurer éventuellement un traitement symptomatique. Des vaccins contre le rotavirus sont disponibles (*voir 12.1.1.10*).

• Les entérobactéries peuvent causer des épidémies dans certaines contrées, surtout pendant la période estivale; un traitement antibactérien ne se justifie qu'en fonction du résultat d'un examen bactériologique positif des selles, et n'est nécessaire qu'en présence de symptômes extra-intestinaux et en cas de dysenterie (diarrhée sanglante avec fièvre et altération de l'état général).

• L'administration d'antibiotiques dans certaines entérites aiguës, par exemple à salmonella, peut accroître le nombre de porteurs chroniques de ces germes, et contribuer ainsi à leur dissémination.

• Diarrhée du voyageur: dans certaines études, une diminution de la durée de la diarrhée a été constatée lorsqu'elle était traitée par un antibactérien. Les antibactériens se justifient dans la diarrhée du voyageur en présence d'un tableau clinique de dysenterie (diarrhée sanglante avec fièvre et altération de l'état général). Chez les patients ayant une pathologie sous-jacente (affection intestinale inflammatoire chronique, troubles cardiaques et rénaux) ou lors d'un séjour bref comportant des activités importantes, un traitement antibactérien

par l'azithromycine peut être instauré dès les premiers symptômes d'une diarrhée du voyageur [voir 11.1.2.2. et Folia de mai 2017].

- Pour le traitement de la diarrhée aiguë due à des parasites, le plus souvent des amibes ou giardia, on utilise surtout les dérivés de l'imidazole (voir 11.3.3.1.).
 - En ce qui concerne les antibactériens et les antiparasitaires qui ne sont pas seulement utilisés dans les infections intestinales, voir chapitre 11. Infections
- Traitement du syndrome carcinoïde
- Dans le syndrome carcinoïde, la sécrétion de sérotonine est augmentée et stimule la motilité, la sécrétion et l'inflammation du tractus gastro-intestinal.
 - L'éthyle de télotristat, en association avec un analogue de la somatostatine, diminue la sécrétion de sérotonine et le nombre de selles chez les patients atteints de syndrome carcinoïde.

3.6.1. ADSORBANTS ET ASTRINGENTS

Les principaux adsorbants utilisés sont les sels de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium et le charbon activé. Le trisilicate de magnésium et l'hydroxyde d'aluminium sont décrits au point 3.1.2.

Positionnement

- Voir 3.6.
- A l'exception du charbon activé dans les intoxications (voir Intro.7.1.), il existe peu de données concernant l'efficacité de ces produits.

Charbon activé

CARBOBEL MONO (Medgenix)

charbon activé caps. molle	
36 x 125 mg	9,78 €
gran.	
70 g 750 mg/5 g	9,10 €

NORIT (Kela)

charbon activé compr.	
75 x 250 mg	7,72 €
gél.	
30 x 200 mg	6,33 €

NORIT CARBOMIX (Kela)

charbon activé susp. (gran.) gastro-ent./or.	
50 g/61,5 g	13,75 €

Associations

Cette association ne se justifie pas.

CARBOBEL (Medgenix)

charbon activé 300 mg citrate, magnésium 20 mg méthénamine 40 mg compr.	
30	8,22 €

3.6.2. PROBIOTIQUES

De nombreux probiotiques ne sont pas enregistrés comme médicaments, et

sont disponibles comme compléments alimentaires.

Positionnement

- Voir 3.6.
- L'efficacité des probiotiques dans toutes sortes d'affections intestinales n'est pas établie.
- Pour les préparations à base de *Saccharomyces boulardii* (apparenté à *S. cerevisiae*), il existe quelques preuves d'un intérêt dans les infections à *Clostridium difficile* et dans la diarrhée induite par les antibiotiques [voir Folia de juin 2000 et Folia de février 2016].

Contre-indications

- *Saccharomyces boulardii*: les malades dans un état critique et les patients immunodéprimés (en raison de cas d'infection systémique par *S. boulardii* chez ces patients).

Posol. *Saccharomyces boulardii*: 4 gél. ou sachets p.j. en 2 prises

ENTEROL (Biocodex)

Saccharomyces boulardii gél.	
10	9,60 €
10	9,60 €
20	17,80 €
20	17,80 €
50	36,95 €
susp. (pdr, sachet)	
10	9,60 €
20	17,80 €
(les conditionnements de 10 et 20 gél. sont disponibles en blister et en flacon)	

ENTEROL (PI-Pharma)

Saccharomyces boulardii gél.	
10	9,60 €
20	17,80 €
50	36,95 €
(importation parallèle)	

LACTEOL (Tramedico)

Lactobacillus acidophilus gél.	
20	8,30 €

SACCHIFLORA (Amophar)

Saccharomyces boulardii gél.	
10	8,27 €
20	14,73 €
50	30,26 €

3.6.3. FREINATEURS DU TRANSIT INTESTINAL

Le lopéramide, un dérivé des opioïdes augmente le tonus de l'intestin grêle et du côlon, et diminue le péristaltisme intestinal.

Positionnement

- Voir 3.6.
- L'utilisation de freinateurs du transit ne doit pas faire perdre de vue l'importance de l'hydratation, certainement chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë et de la diarrhée chronique.
- Diarrhée du voyageur sans tableau clinique de dysenterie (diarrhée sanglante avec fièvre et altération de l'état général).

Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans; déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.
- Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).
- Colite ulcéreuse active.

Effets indésirables

- Effet dépressif central (p.ex. dépression respiratoire), céphalées, vertiges.
- Rare: rétention urinaire, iléus paralytique, mégacôlon toxique.
- Les enfants sont plus sensibles aux effets indésirables des freinateurs du transit intestinal.
- En cas de surdosage, on peut utiliser la naloxone, un antagoniste des opioïdes (voir 8.4.).

Interactions

- Le lopéramide est un substrat du CYP2C8, CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Lopéramide**Posol.**

- adulte: 4 mg, ensuite 2 mg après chaque selle liquide (max. 16 mg p.j.)
- enfant > 6 ans: 2 mg après chaque selle liquide (max. 8 mg p.j.)

IMODIUM (Johnson & Johnson Consumer)

lopéramide, chlorhydrate gél.		
20 x 2 mg		8,59 €
60 x 2 mg	b!c! O	11,82 €
200 x 2 mg	b!c! E	17,73 €
compr. orodisp. Instant		
20 x 2 mg		11,76 €
60 x 2 mg		21,39 €

IMODIUM (Impexeca)

lopéramide, chlorhydrate gél.		
20 x 2 mg (importation parallèle)		8,31 €

LOPERAMIDE EG (Eurogenerics)

lopéramide, chlorhydrate gél.		
20 x 2 mg		7,21 €
60 x 2 mg	b!c! E	8,52 €
200 x 2 mg	b!c! E	17,73 €

LOPERAMIDE TEVA (Teva)

lopéramide, chlorhydrate gél.		
20 x 2 mg		4,71 €
60 x 2 mg	b!c! E	8,54 €

TRANSITYL (SMB)

lopéramide, chlorhydrate compr. orodisp. Instant		
30 x 2 mg		9,90 €

Associations**IMODIUM DUO (Johnson & Johnson Consumer)**

lopéramide, chlorhydrate 2 mg siméticone 133 mg (éq. diméticone 125 mg)		
2/125 compr.		
18		11,93 €

3.6.4. ANTISÉCRÉTOIRES

Le racécadotril, un inhibiteur des enképhalinasés (enzymes responsables de la dégradation de certains opioïdes endogènes), principalement au niveau de la muqueuse intestinale, diminue l'hypersécrétion intestinale.

Positionnement

- Voir 3.6.
- Dans la prise en charge de la diarrhée aiguë, la place du racécadotril, tout comme des autres antidiarrhéiques, est très limitée, et les mesures de réhydratation restent le traitement de base, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées [voir Folia janvier 2018].

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë.

Contre-indications

– Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).

Effets indésirables

– Céphalées, rash.

Interactions

– L'usage concomitant avec un IECA est à déconseiller en raison du risque accru d'angioœdème [voir *Folia janvier 2018*].

TIORFIX (Bioprojet Benelux)

racécadotril gél.		
20 x 100 mg		16,50 €
susp. (gran., sachet) Baby		
16 x 10 mg	R/	16,50 €
susp. (gran., sachet) Junior		
16 x 30 mg	R/	16,50 €

Posol.

- adulte: 100 mg, ensuite 100 mg 3 x p.j.
- enfant > 3 mois: 1,5 mg/kg par prise, 3 x p.j.

3.6.5. INHIBITEURS DE LA SÉCRÉTION DE SÉROTONINE

L'éthyle de télotristat inhibe la sécrétion de sérotonine qui est responsable des troubles gastro-intestinaux du syndrome carcinoïde (augmentation de la fréquence des selles et diarrhées).

Positionnement

– Voir 3.6.

– Dans la prise en charge des diarrhées du syndrome carcinoïde, l'éthyle de télotristat peut être utilisé, en association avec un analogue de la somatostatine (voir 5.5.5.).

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde de l'adulte, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS), en cas de contrôle insuffisant avec un ASS.

Contre-indications

– Insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

– Douleurs abdominales, nausées, flatulences, diminution d'appétit, céphalées, oedèmes périphériques, fièvre, fatigue et élévation des γ GT.

Interactions

– Le télotristat est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Ethyle de télotristat

<i>Posol.</i> 750 mg p.j. en 3 prises

XERMELO (Ipsen) ▼ (1)

télotristat, éthyle
(sous forme de télotristat étiprate)
compr. pellic.
90 x 250 mg U.H. [1.034 €]
(médicament orphelin)

3.7. Affections inflammatoires de l'intestin

Dans les crises aiguës des affections inflammatoires de l'intestin, on utilise:

- les 5-aminosalicylates: sulfasalazine et mésalazine
- les corticostéroïdes par voie systémique (*voir 5.4.*)
- les corticostéroïdes par voie rectale
- la ciclosporine (*voir 12.3.1.4.*)
- les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
- l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.*)
- le védolizumab (*voir 12.3.2.6.6.*).

Dans le traitement d'entretien, on utilise:

- les 5-aminosalicylates: sulfasalazine et mésalazine
- le méthotrexate à faible dose (*voir 13.2.1.*)
- l'azathioprine (*voir 12.3.1.2.*)
- la mercaptopurine (*voir 13.2.2.*)
- les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
- l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.*)
- le védolizumab (*voir 12.3.2.6.6.*).

Positionnement

- Colite ulcéreuse

- En cas d'atteinte légère, les 5-aminosalicylates (par voie orale ou locale) peuvent suffire. Ils peuvent être poursuivis comme traitement d'entretien.
- En cas d'atteinte sévère, on instaure des corticostéroïdes à diminuer progressivement dans un délai de 3 mois.
- En association avec les corticostéroïdes, le choix se porte sur un traitement d'entretien avec soit des 5-aminosalicylates, soit un immunosuppresseur (azathioprine) pour prévenir les récurrences.
- Les agents biologiques tels que les inhibiteurs du TNF (adalimumab, infliximab, golimumab, *zie 12.3.2.1.*) et le vedolizumab (*zie 12.3.2.6.6.*) sont débutés en cas d'effet insuffisant ou de récurrences avec les immunosuppresseurs et/ou d'intolérance.

- Maladie de Crohn

- Lors d'une exacerbation aiguë de la maladie de Crohn, les corticostéroïdes constituent le traitement de premier choix.
 - En cas d'atteinte iléale légère, on utilise de préférence le budésonide.
 - En cas de colite du segment gauche, l'utilisation de bécloéthasone peut être envisagée.
 - Dans les autres cas, l'administration de méthylprednisolone par voie systémique est recommandée.
 - Le traitement est généralement diminué sur une période de 3 mois. Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés comme traitement d'entretien chez les patients en rémission: ils ne diminuent pas le risque de récurrences, et leur toxicité à long terme est inacceptable.
- Les corticostéroïdes sont instaurés en même temps qu'un traitement d'entretien par un immunosuppresseur (la mercaptopurine ou l'azathioprine) pour prévenir les récurrences. En cas d'intolérance à ceux-ci (et sans désir de grossesse), le méthotrexate à faibles doses peut être débuté.
- Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les preuves d'efficacité des 5-aminosalicylates sont faibles.
- Des agents biologiques tels que les inhibiteurs du TNF (adalimumab, infliximab, *voir 12.3.2.1.*) et les anticorps monoclonaux humanisés ustékinumab (*zie 12.3.2.2.*) et védolizumab (*voir 12.3.2.6.6.*) sont utilisés dans les formes actives de la maladie de Crohn ne répondant pas aux corticostéroïdes et/ou aux agents immunosuppresseurs, ou lorsque ceux-ci ne sont pas bien tolérés.

Précautions particulières

- Chez les patients atteints d'une affection inflammatoire de l'intestin, il convient d'utiliser les AINS avec prudence étant donné que ces médicaments peuvent aggraver l'affection.

3.7.1. CORTICOSTÉROÏDES

Positionnement

– Voir 3.7.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 5.4.

– L'absorption rectale des corticostéroïdes est limitée mais des effets indésirables systémiques ne peuvent être exclus en cas d'utilisation prolongée et/ou de doses élevées.

Béclométasone

Posol. colite ulcéreuse: phase aiguë:
5 mg p.j. en 1 prise le matin

CLIPPER (Chiesi)

béclométasone, dipropionate
compr. lib. prol.
30 x 5 mg R/b \square 60,27 €

Budésonide

Posol. maladie de Crohn: phase aiguë:
- per os: 9 mg p.j. en 1 prise
- rectal: 1 administration p.j.

BUDENOFALK (Dr. Falk)

budésonide
gél. gastro-résist.
100 x 3 mg R/b \square 73,91 €
gran. gastro-résist. (sachet)
60 x 9 mg R/ 169,20 €
mousse rect.
14 dos. 2 mg/1 dos. R/ 82,12 €

BUDESONIDE FERRING (Ferring)

budésonide
compr. gastro-résist. lib. prol.
30 x 9 mg R/ 96,06 €

ENTOCORT (Lamepro)

budésonide
gél. lib. modif.
100 x 3 mg R/b \square 65,31 €
susp. rect. (compr.) Enema
7 x 2,3 mg + 115 ml solv. R/ 46,80 €

3.7.2. SULFASALAZINE

La sulfasalazine est un composé azoïque de la mésalazine (acide aminosalicylique) et de la sulfapyridine. La mésalazine, responsable de l'effet sur la muqueuse intestinale, est libérée dans le côlon à partir de la sulfasalazine sous l'influence de la flore intestinale.

Positionnement

– Voir 3.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Colite ulcéreuse.

– Maladie de Crohn (mentionnée dans le RCP, mais voir 3.7.).

– Arthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante (voir 9.2.).

Contre-indications

– Allergie aux sulfamidés ou à l'acide acétylsalicylique.

– Enfants de moins de 2 ans.

Effets indésirables

– Nausées, vomissements, rash et parfois réactions cutanées sévères (p.ex. syndrome de Stevens-Johnson).

– Troubles hématologiques tels que thrombopénie et leucopénie.

– Oligospermie réversible.

– Rare: néphrotoxicité.

Grossesse et allaitement

– La sulfasalazine est un antagoniste de l'acide folique; en cas d'utilisation pendant la grossesse, l'administration d'acide folique à raison de 4 mg p.j. est recommandée (voir 14.2.2.6.).

Précautions particulières

– Un contrôle régulier de la formule sanguine est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.

Posol. affections inflammatoires de l'intestin:

- phase aiguë: 2 à 6 g p.j. en plusieurs prises
- dose d'entretien: 2 à 3 g p.j. en plusieurs prises

SALAZOPYRINE (Pfizer)

sulfasalazine
compr. gastro-résist. E.C.
300 x 500 mg R/b \square 30,76 €

3.7.3. MÉSALAZINE

La mésalazine (acide aminosalicylique), le métabolite actif de la sulfasalazine, est responsable de l'effet sur la muqueuse intestinale.

Positionnement

– Voir 3.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Colite ulcéreuse.

– Maladie de Crohn.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère.

– Insuffisance hépatique

– Allergie à l'acide acétylsalicylique.

Effets indésirables

– Les effets indésirables sont ceux de la sulfasalazine (voir 3.7.2.), mais certains sont moins fréquents (entre autres,

moins d'influence sur la qualité du sperme).

Posol.

- *per os*:

• phase aiguë: 1,5 à 4 g p.j. en 3 prises ou en 1 prise en cas de libération prolongée

• dose d'entretien: 1,5 à 3 g p.j. en 3 prises ou en 1 prise en cas de libération prolongée

- *voie rectale*:

supp.: 0,5 à 1,5 g p.j. en 1 à 3 prises

susp. rect.: 2 à 4 g 1 x p.j.

mousse: 1 g 1 à 2 x p.j.

CLAVERSAL (Tramedico) \mathcal{G} \mathcal{P}

mésalazine			
compr. gastro-résist.			
100 x 500 mg	R/b \mathcal{Q}		33,35 €
300 x 500 mg	R/b \mathcal{Q}		62,57 €
supp.			
15 x 500 mg	R/b \mathcal{Q}		17,12 €
60 x 500 mg	R/b \mathcal{Q}		42,20 €
120 x 500 mg	R/b \mathcal{Q}		71,26 €
mousse rect. Foam			
14 dos. 1 g/1 dos.	R/b \mathcal{Q}		34,47 €

COLITOFALK (Dr. Falk) \mathcal{G} \mathcal{P}

mésalazine			
compr. gastro-résist.			
100 x 250 mg	R/b \mathcal{Q}		19,05 €
100 x 500 mg	R/b \mathcal{Q}		29,78 €
gran. gastro-résist. lib. prol. (sachet)			
90 x 1,5 g	R/b \mathcal{Q}		85,38 €
60 x 3 g	R/b \mathcal{Q}		104,75 €
supp.			
30 x 250 mg	R/b \mathcal{Q}		17,07 €
30 x 500 mg	R/b \mathcal{Q}		24,48 €
30 x 1 g	R/b \mathcal{Q}		41,83 €
susp. rect.			
7 x 2 g/60 ml	R/b \mathcal{Q}		29,99 €
7 x 4 g/60 ml	R/b \mathcal{Q}		34,51 €

MESALAZINE TEVA (Teva) \mathcal{G} \mathcal{P}

mésalazine			
compr. gastro-résist.			
300 x 500 mg	R/b \mathcal{O}		52,99 €

MEZAVANT (Pharma Logistics) \mathcal{G} \mathcal{P}

mésalazine			
compr. gastro-résist. lib. prol.			
60 x 1,2 g	R/		81,32 €

PENTASA (Ferring) \mathcal{G} \mathcal{P}

mésalazine			
compr. lib. prol. (séc.)			
90 x 500 mg	R/b \mathcal{Q}		29,27 €
300 x 500 mg	R/		121,78 €
gran. lib. prol. (sachet)			
50 x 1 g	R/b \mathcal{Q}		42,25 €
150 x 1 g	R/b \mathcal{Q}		98,54 €
60 x 2 g	R/b \mathcal{Q}		85,35 €
supp.			
28 x 1 g	R/b \mathcal{Q}		44,27 €
susp. rect.			
7 x 1 g/100 ml	R/b \mathcal{Q}		26,77 €

3.8. Pathologie anale

3.8.1. MÉDICAMENTS CONTRE LES HÉMORROÏDES

Positionnement

– Les médicaments n'occupent qu'une place limitée dans le traitement des hémorroïdes. Il est très important de prévenir la constipation et la diarrhée. En cas de plaintes persistantes, on aura recours à la sclérose, la coagulation par infrarouge, la ligature ou à une intervention chirurgicale.

– Les préparations à usage local sont reprises ci-dessous. Leur intérêt thérapeutique n'est pas établi et elles ne sont pas exemptes d'effets indésirables (entre autres des réactions d'hypersensibilité).

– Les préparations locales ont été réparties ici en deux groupes selon qu'elles contiennent ou non des corticostéroïdes; celles qui contiennent des corticostéroïdes peuvent provoquer une atrophie muco-cutanée en cas d'utilisation prolongée. La résorption du corticostéroïde ne peut être exclue, ce qui est surtout important en cas d'utilisation prolongée et pendant la grossesse.

– Un certain nombre de médicaments à usage systémique sont aussi utilisés dans le traitement des hémorroïdes et sont repris au point 1.11. Il existe peu de preuves de leur efficacité dans cette indication.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Corticostéroïdes: voir 5.4., anesthésie locale: voir 18.2.

Préparations sans corticostéroïdes

COSE-ANAL (Will-Pharma)

oléate, sodium 100 mg/1 g
polidocanol 50 mg/1 g
pommade cut./rect.
20 g

7,70 €

Préparations avec corticostéroïdes

SCHERIPROCT (Bayer) Ⓞ

cinchocaïne, chlorhydrate 5 mg/1 g
prednisolone, caproate 1,9 mg/1 g
pommade cut./rect.
30 g

9,99 €

TRIANAL (Will-Pharma) Ⓞ

lidocaïne, chlorhydrate 50 mg/1 g
triamcinolone, acétonide 0,25 mg/1 g
pommade cut./rect.
20 g

9,75 €

3.8.2. MÉDICAMENTS CONTRE LES FISSURES ANALES

Positionnement

– La nitroglycérine sous forme de pommade à usage anal est utilisée pour soulager les douleurs associées aux fissures anales chroniques. Une pommade à base de diltiazem (préparation magistrale à 2%) est aussi utilisée.

– En ce qui concerne l'usage systémique de la nitroglycérine, voir 1.2.1.

Contre-indications

– Hypotension et choc.
– Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, d'autres dérivés nitrés ou de riociguat.

Effets indésirables

– Céphalées, hypotension (voir 1.2.1.).

Interactions

– Hypotension sévère en cas d'association à des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5, d'autres dérivés nitrés ou de riociguat.

RECTOGESIC (Prostrakan)

nitroglycérine
pommade rect.
30 g 4 mg/1 g

R/

56,69 €

4. Système respiratoire

- 4.1. Asthme et BPCO
- 4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants
- 4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires

4.1. Asthme et BPCO

Dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) on utilise surtout :

- des β_2 -mimétiques (syn. β_2 -agonistes)
- des anticholinergiques (syn. parasympatholytiques ou antagonistes des récepteurs muscariniques)
- des corticostéroïdes
- des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (uniquement dans l'asthme).

Ont une place limitée :

- la théophylline
- l'acide cromoglicique (uniquement dans l'asthme)
- les anticorps monoclonaux utilisés dans l'asthme.

Positionnement

– *Bronchiolite et wheezing chez les jeunes enfants*

- Chez les enfants en dessous de l'âge de 1 an, le wheezing et la toux sont souvent dus à une bronchiolite provoquée par une infection par le virus respiratoire syncytial (VRS). Le traitement de la bronchiolite consiste en premier lieu à prendre des mesures de soutien, avec une attention particulière à une évolution grave de la bronchiolite chez les enfants présentant des facteurs de risque et aux symptômes d'alarme d'un épuisement nécessitant le renvoi vers un spécialiste. Ni les bronchodilatateurs par voie inhalée, ni la corticothérapie inhalée n'ont une plus-value avérée dans la bronchiolite [voir *Folia d'octobre 2016*].

- Chez les enfants de moins de 5 ans présentant un épisode aigu de wheezing, des bronchodilatateurs par voie inhalée sont toujours indiqués. Un β_2 -mimétique à courte durée d'action constitue le premier choix. En l'absence de réponse ou en cas d'apparition de symptômes d'alarme, une hospitalisation d'urgence s'impose [voir *Folia de février 2017*].

– *Asthme*

- Des informations détaillées sur la prise en charge de l'asthme peuvent être obtenues dans les recommandations de «GINA» (*Global Initiative for Asthma*, www.ginasthma.com).

- Traitement des symptômes asthmatiques et de la crise d'asthme.

- Les β_2 -mimétiques inhalés à courte durée d'action (SABA) sont administrés en cas de symptômes gênants (à la demande), en cas de crise asthmatique et à titre préventif et thérapeutique dans l'asthme d'effort; leur usage prolongé et régulier selon un schéma fixe est à déconseiller.

- Les anticholinergiques inhalés à courte durée d'action (SAMA) peuvent exercer un effet bronchodilatateur additif à celui des β_2 -mimétiques, ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux β_2 -mimétiques. Les anticholinergiques agissent plus lentement que les β_2 -mimétiques.

- Des corticostéroïdes à usage systémique sont indiqués en cas d'exacerbation sévère, et ce à dose suffisamment élevée: 30 à 40 mg de (méthyl-)prednisolone par jour pendant environ 7 jours. Une hospitalisation s'impose en cas de dyspnée sévère, de réponse insuffisante aux β_2 -mimétiques à courte durée d'action, de débit expiratoire de pointe inférieur à 50% de la valeur prédite normale et/ou de saturation en oxygène inférieure à 90%.

- La nécessité d'une utilisation plus fréquente ou régulière (p.ex. journalière) de β_2 -mimétiques à courte durée d'action dans l'asthme signifie que l'affection n'est pas contrôlée et qu'un traitement d'entretien doit être instauré ou que le traitement d'entretien existant doit être réévalué (technique d'inhalation, observance du traitement, dosage).

- Traitement d'entretien de l'asthme.
 - En cas d'aggravation, le traitement chronique est majoré. En cas de contrôle satisfaisant de manière persistante, on essaie de diminuer progressivement la médication.
 - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont le premier choix lorsqu'un traitement d'entretien est nécessaire. L'administration par inhalation de corticostéroïdes permet d'obtenir un effet favorable tout en évitant en grande partie les effets indésirables qui surviennent lors d'une administration systémique.
 - Un β_2 -mimétique inhalé à longue durée d'action (LABA) peut être associé au CSI chez les adultes en cas de contrôle insuffisant. Il est formellement déconseillé d'utiliser des LABA en monothérapie (c.-à-d. sans association avec un CSI) dans l'asthme.
 - Chez les patients bien contrôlés, il faut envisager d'arrêter les LABA, et de poursuivre uniquement le traitement d'entretien avec les CSI à la plus faible dose efficace, ou de diminuer la dose du traitement combiné.
 - Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes en monothérapie peuvent être une alternative dans les cas légers, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI, mais leur effet est moins prononcé. Dans l'asthme plus sévère et en cas de réponse insuffisante aux CSI, ils peuvent y être associés, et constituent une alternative à l'association d'un LABA à un CSI.
 - Le tiotropium est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par un LABA + CSI à des doses modérées à élevées. L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair.
 - La théophylline est parfois utilisée comme traitement adjuvant dans l'asthme sévère.
 - La place de l'administration chronique de (néo)macrolides dans l'asthme n'est pas claire. Chez des patients souffrant d'asthme sévère et présentant des symptômes malgré un traitement maximal, on a observé un effet limité de l'azithromycine sur le nombre d'exacerbations. Un tel traitement doit être effectué de manière très restrictive et doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne.
 - L'acide cromoglicique n'a qu'une place limitée.
 - L'omalizumab peut être utilisé chez les patients présentant un asthme allergique sévère persistant avec une hypersensibilité IgE-dépendante avérée, qui ne répond pas à un traitement de fond classique à forte dose.
 - Le mépolizumab et le benralizumab sont utilisés dans l'asthme sévère persistant avec un taux élevé d'éosinophiles chez les adultes qui ne répondent pas à un traitement d'entretien classique à doses élevées.
- *Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*
 - Des informations détaillées sur la prise en charge de la BPCO peuvent être trouvées dans les recommandations «GOLD» (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, www.goldcopd.org).
 - Pour aucun médicament, il n'est clairement prouvé qu'il empêche la détérioration de la fonction respiratoire à long terme dans la BPCO; l'arrêt du tabagisme est la seule mesure pour laquelle un tel effet a été démontré. Le traitement médicamenteux de la BPCO améliore toutefois la qualité de vie et réduit le risque d'exacerbations. L'effet sur la fonction pulmonaire est limité.
 - Traitement symptomatique et traitement d'entretien de la BPCO [voir *Folia de juin 2018*].
 - Les β_2 -mimétiques à courte durée d'action (SABA) et les anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA) peuvent être utilisés dans les formes légères de BPCO, lorsque les symptômes l'exigent (à la demande).
 - Les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA) et les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) sont utilisés comme traitement d'entretien chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations. Le choix entre un LAMA ou un LABA se fait de préférence individuellement. Une association LAMA + LABA ne semble indiquée que lorsque l'effet par un seul bronchodilatateur s'avère insuffisant. La plus-value clinique de ces associations n'est pas claire.
 - Dans la BPCO, les LABA ne doivent pas être systématiquement utilisés en association à un corticostéroïde inhalé (CSI), contrairement à ce qui est établi dans l'asthme.
 - Les effets des CSI sur les symptômes et sur la fonction pulmonaire sont beaucoup plus faibles dans la BPCO que dans l'asthme. Suivant les dernières recommandations GOLD, les CSI associés à un LABA ont toujours une place

chez les patients à haut risque d'exacerbation (minimum deux exacerbations modérées à sévères durant l'année précédente). Ils sont cependant un deuxième choix en cas de résultat insuffisant de l'association LAMA + LABA, ceci vu la plus grande efficacité de l'association LAMA + LABA sur le risque d'exacerbation et le risque de pneumonie lié aux CSI. Les CSI jouent surtout un rôle chez les patients atteints de BPCO avec une composante asthmatique (appelée «syndrome de chevauchement asthme-BPCO»). Chez les patients atteints de BPCO, une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du CSI est nécessaire. Si aucune amélioration n'est constatée après plusieurs mois de traitement par les CSI, il est conseillé d'arrêter ce traitement.

- Une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est proposée chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque élevé d'exacerbations, lorsque les exacerbations se poursuivent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI); la plus-value clinique de la trithérapie n'est actuellement pas certaine (*voir Folia de juin 2018*).
- Le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.
- Le rôle de l'administration chronique de (néo)macrolides dans la BPCO est très limité. Il y a un gain sur le risque d'exacerbations lors d'un traitement continu par des macrolides (le mieux étayé pour l'azithromycine) chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbations élevé malgré un traitement optimal par des bronchodilatateurs + corticostéroïdes inhalés. Ceci doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne. Il n'y a pas non plus de bénéfice sur la détérioration de la fonction pulmonaire et sur la mortalité. Enfin, il subsiste une incertitude quant à la posologie et la durée de traitement optimales, ainsi qu'au groupe cible ayant le plus grand bénéfice. Un traitement discontinu (*pulse therapy*) n'est pas suffisamment étayé.

- Traitement des exacerbations de BPCO [*voir Folia d'octobre 2010*].

- En cas d'exacerbation, il convient d'instaurer un β_2 -mimétique à courte durée d'action ou un anticholinergique à courte durée d'action, ou d'en augmenter les doses.

- En cas d'exacerbation sévère, des corticostéroïdes par voie systémique sont indiqués à une dose suffisamment élevée: 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant 7 à 14 jours, mais des données indiquent qu'un traitement de 5 jours est aussi efficace [*voir Folia d'avril 2014*].

- La décision d'ajouter des antibiotiques dépendra de la sévérité de l'exacerbation et de son caractère infectieux bactérien (dyspnée, fièvre, quantité et couleur des glaires, infiltrat à la radiographie...), de la gravité de l'affection chronique et des caractéristiques du patient, telle la présence de bronchectasies ou d'une colonisation bactérienne.

Grossesse et allaitement

- Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence pour éviter l'hypoxie fœtale.

- Pour la plupart des médicaments antiasthmatiques, les données n'indiquent pas de risque de tératogénicité, à l'exception des corticostéroïdes par voie systémique (*voir 5.4*). Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration en inhalation est minime. Surtout pour les médicaments mis sur le marché depuis peu de temps, il convient de mettre en balance les avantages et les inconvénients potentiels pour la patiente et le fœtus.

Administration et posologie

- En ce qui concerne les médicaments inhalés dans l'asthme et la BPCO, différentes formes d'administration sont disponibles. Il convient d'être particulièrement attentif à la qualité des dispositifs d'administration, à la compatibilité du dispositif avec la chambre d'expansion, à la technique d'inhalation ainsi qu'au nettoyage du matériel réutilisable. Il est souhaitable de vérifier régulièrement la technique d'inhalation, en particulier chez les personnes âgées et les enfants. Il est important de donner et de répéter les instructions d'inhalation de manière cohérente; un support visuel et une démonstration pratique sont préférables (films d'instruction

via <https://www.bvp-sbp.org/index.php/fr/members-corner/actualites/127-videos/208-ellipta-fr>).

– *Solution ou suspension pour inhalation en flacon pressurisé*

- Il s'agit d'une solution ou suspension pour inhalation, dans un flacon pressurisé muni d'une valve doseuse. Un aérosol est créé par nébulisation, grâce à la libération d'un gaz propulseur ou à une énergie mécanique (Respimat®).
- Certains systèmes sont équipés d'une valve doseuse déclenchée par la respiration (Autohaler®, Easi-Breathe®).
- L'ajout d'une chambre d'expansion à un aérosol doseur a l'avantage de ne pas requérir de synchronisation entre le moment de libération de la dose et celui de l'inhalation et diminue la déposition oropharyngée. Il est recommandé de nettoyer les chambres d'expansion en plastique ou en métal à l'aide d'un détergent, initialement et ensuite chaque semaine; il est préférable de ne pas rincer les chambres d'expansion en plastique et de les laisser sécher à l'air afin de minimiser la présence d'électricité statique sur leurs parois.
- Chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez certaines personnes âgées, tout médicament devrait être administré avec un aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion. Chez les enfants de moins de 4 ans, on utilise généralement aussi un masque. Certaines chambres d'expansion émettent un signal auditif lorsque l'usage est correct.

– *Poudre à inhaler*

- Il s'agit d'une poudre dans un inhalateur. La poudre à inhaler est parfois répartie dans des capsules ou dans une cartouche adaptée à l'inhalateur.
- Cette forme permet de séparer le moment de libération de la dose de celui de l'inhalation.
- Chez les enfants de moins de 5 ans et chez les patients avec une capacité à inhaler fortement diminuée, la poudre à inhaler n'est pas conseillée. Chez les autres patients, la poudre à inhaler est une bonne alternative aux aérosols doseurs combinés à une chambre d'expansion.

– *Solution ou suspension pour nébuliseur*

- La déposition pulmonaire est plus faible avec le nébuliseur qu'avec l'aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion; l'utilisation chronique d'un nébuliseur est seulement indiquée lorsque l'usage correct d'un aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion n'est pas possible.
- Pour obtenir une nébulisation efficace, il est préférable d'utiliser un volume total de 3 à 4 ml, éventuellement en diluant avec une solution saline physiologique.
- Il est important que les bronchodilatateurs entrent le moins possible en contact avec les yeux, vu le risque de crise de glaucome chez des patients atteints d'un glaucome à angle fermé.
- Il est important de nettoyer le nébuliseur, vu le risque de contamination par des bactéries Gram négatif, tel le pseudomonas.

4.1.1. BÊTA₂-MIMÉTIQUES

L'effet des β_2 -mimétiques en cas de bronchospasme repose surtout sur la bronchodilatation par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, mais aussi sur un effet protecteur contre divers stimuli, et ce par stimulation des récepteurs β_2 . On distingue les β_2 -mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta₂-agonists* ou SABA: fénotérol, salbutamol) et les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (*long-acting beta₂-agonists* ou LABA: formotérol, indacatérol, olodatérol, salmétérol, vilanatérol).

Positionnement

- Asthme
 - Voir 4.1.

• Dans l'asthme, les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA) doivent toujours être utilisés en association à des corticostéroïdes inhalés (CSI): des données indiquent l'apparition d'un bronchospasme et d'une surmortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI [voir *Folia de mai 2010*].

- Les patients asthmatiques qui prennent du formotérol + CSI comme traitement d'entretien peuvent également utiliser du formotérol à la demande, entre les doses d'entretien, lorsque les symptômes l'exigent; il n'existe pas de preuves d'un meilleur résultat par rapport aux β_2 -mimétiques à courte durée d'action (SABA).
- Les données concernant l'efficacité des LABA chez les enfants, surtout de moins de 12 ans, sont plus limitées que chez les adultes.

- BPCO: voir 4.1.
- En ce qui concerne l'usage des β_2 -mimétiques comme tocolytiques, voir 6.4.2.
- L'efficacité des différents β_2 -mimétiques est comparable.

Indications (synthèse du RCP)

- β_2 -mimétiques à courte durée d'action: traitement symptomatique de l'asthme et de la BPCO (à la demande), et prévention et traitement de l'asthme d'effort.
- Formotérol, salmétérol et vilantérol: traitement d'entretien de l'asthme (en association avec des corticostéroïdes inhalés) et de la BPCO, suivant un schéma fixe.
- Formotérol: aussi traitement d'appoint dans l'asthme (à la demande) lorsque les symptômes l'exigent.
- Indacatérol et olodatérol: uniquement traitement d'entretien de la BPCO, pas pour le traitement de l'asthme.
- Salbutamol injectable: tocolyse.

Contre-indications

- Salbutamol utilisé comme tocolytique par voie intraveineuse: voir 6.4.2.

Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique.
- Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements, tachycardie.
- Hypokaliémie à fortes doses en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation.
- Rarement: bronchospasme paradoxal (surtout chez le jeune enfant).
- Pour les effets indésirables du salbutamol utilisé comme tocolytique, voir 6.4.2.

Grossesse et allaitement

- Voir 4.1.
- L'effet relaxant des β_2 -mimétiques sur la paroi utérine est beaucoup plus faible en cas d'inhalation que lors de l'administration par voie systémique, mais la prudence est néanmoins de mise en ce

qui concerne la possibilité d'une atonie utérine.

- En ce qui concerne l'usage des β_2 -mimétiques dans le cadre de la tocolyse, voir 6.4.2.

Interactions

- Diminution de l'effet des β_2 -mimétiques en cas d'association à des β -bloquants (en particulier les non sélectifs), y compris lors de l'utilisation de β -bloquants sous forme de collyre (voir 1.5.).
- Risque accru d'hypokaliémie en cas de prise concomitante de médicaments provoquant une hypokaliémie, p.ex. des diurétiques ou la théophylline.
- L'indacatérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Le salmétérol est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies potentiellement fatales, insuffisance cardiaque sévère), les β_2 -mimétiques doivent être utilisés avec prudence.

Administration et posologie

- Les β_2 -mimétiques sont le plus souvent administrés par inhalation (voir 4.1.). En raison des effets indésirables fréquents, l'administration orale de β_2 -mimétiques n'est à envisager que lorsque l'inhalation n'est pas possible.
- Les posologies mentionnées destinées à l'adulte sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies mentionnées destinées aux enfants sont celles qui figurent dans *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif. La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration.

4.1.1.1. Bêta₂-mimétiques à courte durée d'action (SABA)

Salbutamol

Posol.
 • adulte: asthme (à la demande) et BPCO (à la demande):
 - susp. inhal. (flacon press.) et poudre inhal.: jusqu'à 4 x p.j. 100 à 200 µg
 - sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 2,5 à 5 mg (0,5 à 1 ml)
 • enfant: asthme (à la demande):
 - susp. inhal. (flacon press.): 0-3 ans: +chambre d'expansion +masque, 4-6 ans: +chambre d'expansion) et poudre inhal.: jusqu'à 4 x p.j. 100 à 200 µg
 - sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 2,5 à 5 mg (0,5 à 1 ml)

AIROMIR (UCB)

salbutamol (sulfate)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/b! \underline{Q} 7,36 €
 susp. inhal. (flacon press.) Autohaler
 [déclenché par la resp.]
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/ 15,11 €
 (chambre d'expansion pas indispensable pour Autohaler)

NOVOLIZER SALBUTAMOL (Meda Pharma)

salbutamol (sulfate)
 poudre inhal. (cart.)
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/ 11,90 €
 (+ Novolizer)
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/ 5,34 €
 (sans Novolizer)

VENTOLIN (GSK) $\text{\textcircled{D}}$

salbutamol (sulfate)
 compr.
 100 x 2 mg R/b \ominus 6,87 €
 sirop sol.
 150 ml 2 mg/5 ml R/b \ominus 5,84 €
 sol. inhal. nébul. [flac. compte-gouttes]
 1 x 10 ml 5 mg/1 ml R/b! \underline{Q} 6,70 €
 sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
 3 x 500 µg/1 ml R/b \underline{Q} 6,49 €
 sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
 1 x 5 ml 1 mg/1 ml U.H. [4 €]

VENTOLIN (GSK)

salbutamol (sulfate)
 susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/b! \ominus 6,63 €

4.1.1.2. Bêta₂-mimétiques à longue durée d'action (LABA)

Formotérol

Posol.
 • adulte: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé) et de la BPCO: 2 x p.j. 12 µg
 • enfant: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé): 0 à 5 ans non recommandé; 6 à 18 ans: 1 à 2 x p.j. 12 µg

FORADIL (Novartis Pharma)

formotérol, fumarate
 poudre inhal. (gél.) [Aerolizer]
 60 x 12 µg R/b! \circ 27,79 €

FORMAGAL (SMB)

formotérol, fumarate
 poudre inhal. (gél.) [inhalateur]
 60 x 12 µg (9 µg lib.) R/b! \circ 21,87 €
 180 x 12 µg (9 µg lib.) R/b! \circ 43,34 €

FORMOAIR (Chiesi)

formotérol, fumarate
 sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]
 100 dos. 12 µg/1 dos. (10,1 µg lib.)
 R/b! \circ 50,29 €

NOVOLIZER FORMOTEROL (Meda Pharma)

formotérol, fumarate
 poudre inhal. (cart.) [Novolizer]
 60 dos. 12 µg/1 dos. (10,2 µg lib.)
 R/b! \circ 26,97 €

OXIS (AstraZeneca)

formotérol, fumarate
 poudre inhal. (unidose) Turbohaler
 60 dos. 6 µg/1 dos. (4,5 µg lib.)
 R/ 25,48 €
 60 dos. 12 µg/1 dos. (9 µg lib.)
 R/b! \circ 24,08 €

Indacatérol

Posol. adulte: traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 150 à 300 µg

ONBREZ (Novartis Pharma) $\text{\textcircled{D}}$

indacatérol (maléate)
 poudre inhal. (gél.) Breezhaler
 30 x 150 µg (120 µg lib.) R/b! \circ 39,28 €
 90 x 150 µg (120 µg lib.) R/b! \circ 84,93 €
 30 x 300 µg (240 µg lib.) R/b! \circ 39,28 €
 90 x 300 µg (240 µg lib.) R/b! \circ 84,93 €

Olodatérol

Posol. adulte: traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 5 µg

STRIVERDI (Boehringer Ingelheim) © ▼

olodatérol (chlorhydrate)
sol. inhal. (cart.) Respimat
60 dos. 2,5 µg/1 dos. R/ 40,73 €
(+ 1 Respimat)

Salmétérol

Posol.
• adulte: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé) et de la BPCO: 2 x p.j. 50 µg
• enfant: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé): 0 à 5 ans non recommandé; 6 à 18 ans: 2 x p.j. 25 à 50 µg

SEREVENT (GSK)

salmétérol (xinafoate)
poudre inhal. Diskus
60 dos. 50 µg/1 dos. R/b! O 28,31 €
susp. inhal. (flacon press.) Evoxhaler
120 dos. 25 µg/1 dos. R/b! O 28,31 €

4.1.2. ANTICHOLINERGIQUES

L'effet des anticholinergiques en cas de bronchospasme repose surtout sur la bronchodilatation par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, mais aussi sur un effet protecteur contre divers stimuli, et ce par inhibition des récepteurs muscariniques.

On distingue les anticholinergiques à courte durée d'action (*short-acting muscarinic antagonists* ou SAMA: ipratropium) et les anticholinergiques à longue durée d'action (*long-acting muscarinic antagonists* ou LAMA: aclidinium, glycopyrronium, tiotropium et uméclidinium).

Positionnement

– Les effets indésirables observés lors d'un traitement anticholinergique systémique (voir *Intro.6.2.3.*) sont en grande partie évités lors d'un traitement par inhalation.

– Asthme:

- Voir 4.1.
- L'anticholinergique à courte durée d'action ipratropium peut être une alternative en cas de contre-indication à un β_2 -mimétique.
- Le tiotropium en aérosol doseur est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par β_2 -mimétiques à

longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI) à des doses modérées à élevées; l'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair. L'aclidinium, le glycopyrronium et l'uméclidinium ne sont pas adaptés pour le traitement de l'asthme.

– BPCO:

- Voir 4.1.
- Les anticholinergiques inhalés sont surtout utilisés dans la BPCO. Ils peuvent être administrés en monothérapie ou exercer un effet complémentaire lorsqu'ils sont associés à des β_2 -mimétiques.
- Glycopyrronium: voir *Folia de janvier 2019.*

Indications (synthèse du RCP)

- Anticholinergiques à courte durée d'action: traitement symptomatique de l'asthme et de la BPCO (à la demande).
- Anticholinergiques à longue durée d'action: traitement d'entretien de la BPCO.
- Tiotropium en solution à inhaler: aussi comme traitement d'entretien dans l'asthme sévère (en association à un corticostéroïde inhalé et à un β_2 -mimétique à longue durée d'action).

Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique. Les effets indésirables anticholinergiques sont: sécheresse de la bouche, palpitations cardiaques, constipation, difficultés à la miction, rétention urinaire (voir *Intro.6.2.3.*).
- La possibilité d'effets indésirables cardiaques graves dus au tiotropium reste controversée [voir *Folia de janvier 2012 et Folia de mars 2014.*].
- Rarement: bronchospasme paradoxal.

Grossesse et allaitement

– Voir 4.1.

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- Éviter le contact avec les yeux: risque d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, douleur ou sensation désagréable au niveau des yeux, troubles visuels et œdème de la cornée.
- Chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex.

infarctus du myocarde récent, arythmies cardiaques pouvant être fatales, insuffisance cardiaque sévère), les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique «Effets indésirables»).

Administration et posologie

– Voir 4.1. en ce qui concerne les formes destinées à l'inhalation.

4.1.2.1. Anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA)

Ipratropium

Posol.
 • adulte: asthme (à la demande) et BPCO (à la demande):
 - *sol. inhal. (flacon press.)*: 3 à 4 x p.j. 40 µg
 - *sol. inhal. nébul.*: jusqu'à 4 x p.j. 0,25 à 0,50 mg
 • enfant: asthme (à la demande):
 - *sol. inhal. (flacon press.; 0-3 ans: +chambre d'expansion +masque, 4-6 ans: +chambre d'expansion)*: 3 à 4 x p.j. 40 µg
 - *sol. inhal. nébul.*: 0 à 5 ans 2 x p.j. 0,25 à 0,50 mg; 5 à 18 ans 2 x p.j. 0,50 mg

ATROVENT (Boehringer Ingelheim)

ipratropium, bromure		
sol. inhal. (flacon press.) HFA		
200 dos. 20 µg/1 dos.	R/b! ◯	9,93 €
sol. inhal. nébul. (unidose)		
20 x 0,25 mg/2 ml	R/b! ◯	9,67 €
60 x 0,25 mg/2 ml	R/b! ◯	16,46 €
20 x 0,5 mg/2 ml	R/b! ◯	12,06 €

4.1.2.2. Anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA)

Acclidinium

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
 2 x p.j. 322 µg

BRETARIS (AstraZeneca) ▼

acclidinium (bromure)		
poudre inhal. (unidose) Genuair		
1 x 60 dos. 322 µg/1 dos.	R/b! ◯	39,96 €
(+ 1 Genuair)		
3 x 60 dos. 322 µg/1 dos.	R/b! ◯	96,43 €
(+3 Genuair)		

Glycopyrronium

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
 1 x p.j. 50 µg

SEEBRI (Novartis Pharma)

glycopyrronium (bromure)		
poudre inhal. (gél.) Breezhaler		
30 x 50 µg (44 µg lib.)	R/b! ◯	44,31 €
(+ 1 Breezhaler)		
90 x 50 µg (44 µg lib.)	R/b! ◯	107,20 €
(+ 3 Breezhaler)		

Tiotropium

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
 - *poudre à inhaler*: 1 x p.j. 18 µg
 - *sol. inhal.*: 1 x p.j. 5 µg

SPIRIVA (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromure)		
sol. inhal. (cart.) Respimat		
1 x 60 dos. 2,5 µg/1 dos.	R/b! ◯	37,88 €
(+ 1 Respimat)		
3 x 60 dos. 2,5 µg/1 dos.	R/b! ◯	90,55 €
(+ 3 Respimat)		
poudre inhal. (gél.) [Handihaler]		
30 x 18 µg (10 µg lib.)	R/b! ◯	37,96 €

SRIVASSO (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromure)		
poudre inhal. (gél.) [Handihaler]		
30 x 18 µg (10 µg lib.)	R/	39,50 €

Uméclidinium

Posol. traitement d'entretien de la BPCO:
 1 x p.j. 55 µg

INCRUSE (GSK) ▼

uméclidinium (bromure)		
poudre inhal. (unidose) [Ellipta]		
1 x 30 dos. 55 µg/1 dos.	R/b! ◯	44,31 €
3 x 30 dos. 55 µg/1 dos.		
	R/b! ◯	107,20 €

4.1.3. BÊTA₂-MIMÉTIQUE + ANTI-CHOLINERGIE

Positionnement

– Voir 4.1.

– L'association d'un β₂-mimétique (voir 4.1.1.) et d'un anticholinergique (voir 4.1.2.) n'est indiquée dans le traitement du bronchospasme que lorsqu'une des deux composantes n'est pas suffisamment efficace.

Indications (synthèse du RCP)

– Associations à courte durée d'action: à la demande en cas d'asthme et de BPCO.

– Associations à longue durée d'action: traitement d'entretien de la BPCO suivant un schéma fixe.

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, précautions particulières, administration et posologie

– Ceux des différents constituants: voir 4.1.1. (β_2 -mimétiques) et 4.1.2. (anticholinergiques).

Associations à courte durée d'action (SABA + SAMA)

COMBIVENT (Boehringer Ingelheim)

ipratropium, bromure 0,5 mg/2,5 ml
salbutamol (sulfate) 2,5 mg/2,5 ml
sol. inhal. nébul. (unidose)
20 x 2,5 ml R/b! ○ 11,42 €
60 x 2,5 ml R/b! ○ 21,24 €

Posol. asthme (à la demande) et BPCO (à la demande): jusqu'à 4 x p.j. 1 ampoule

DUOVENT (Boehringer Ingelheim) Ⓢ

ipratropium, bromure 20 µg/1 dos.
fénotérol, bromhydrate 50 µg/1 dos.
sol. inhal. (flacon press.) HFA [inhalateur]
200 dos. R/b! ⊖ 11,11 €

ipratropium, bromure 0,5 mg/4 ml
fénotérol, bromhydrate 1,25 mg/4 ml
sol. inhal. nébul. (unidose)
20 x 4 ml R/b! ○ 12,96 €

Posol.
asthme (à la demande) et BPCO (à la demande):
- sol. inhal. (flacon press.): 3 à 4 x p.j. 1 à 2 doses
- sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 1 ampoule

NEBU-IPRASAL (Teva)

ipratropium, bromure 0,5 mg/2,5 ml
salbutamol (sulfate) 2,5 mg/2,5 ml
sol. inhal. nébul. (unidose)
20 x 2,5 ml R/b! ⊖ 9,16 €
60 x 2,5 ml R/b! ⊖ 17,01 €

Posol. asthme (à la demande) et BPCO (à la demande): jusqu'à 4 x p.j. 1 ampoule

Associations à longue durée d'action (LABA + LAMA)

ANORO (GSK) Ⓢ ▼

umécildinium (bromure) 55 µg/1 dos.
vilantérol (trifénate) 22 µg/1 dos.
poudre inhal. (unidose) [Eliipta]
1 x 30 dos. R/b! ○ 55,58 €
3 x 30 dos. R/b! ○ 147,69 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 1 dose

DUAKLIR (AstraZeneca) ▼

aclidinium (bromure) 343 µg/1 dos. (340 µg lib.)
formotérol, fumarate 12 µg/1 dos. (11,8 µg lib.)
poudre inhal. (unidose) Genuair
1 x 60 dos. R/b! ○ 55,58 €
(+ 1 Genuair)
3 x 60 dos. R/b! ○ 147,69 €
(+ 3 Genuair)

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 2 x p.j. 1 dose

SPIOLTO (Boehringer Ingelheim) Ⓢ ▼

tiotropium (bromure) 2,5 µg/1 dos.
olodatérol (chlorhydrate) 2,5 µg/1 dos.
sol. inhal. (cart.) Respimat
1 x 60 dos. R/b! ○ 55,58 €
(+ 1 Respimat)
3 x 60 dos. R/b! ○ 147,69 €
(+ 3 Respimat)

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 2 doses

ULTIBRO (Novartis Pharma) Ⓢ ▼

indacatérol (maléate) 85 µg
glycopyrronium (bromure) 43 µg
poudre inhal. (gél.) Breezhaler
30 R/b! ○ 55,58 €
(+ 1 Breezhaler)
90 R/b! ○ 147,69 €
(+ 3 Breezhaler)

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 1 dose

YANIMO (Boehringer Ingelheim) Ⓢ ▼

tiotropium (bromure) 2,5 µg/1 dos.
olodatérol (chlorhydrate) 2,5 µg/1 dos.
sol. inhal. (cart.) Respimat
1 x 60 dos. R/ 55,90 €
(+ 1 Respimat)

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 2 doses

4.1.4. CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS (CSI)

Les corticostéroïdes inhalés agissent surtout par leur effet anti-inflammatoire.

Positionnement

– Asthme:

- Voir 4.1.
- Les corticostéroïdes inhalés (CSI) constituent la base du traitement d'entretien.
- L'administration systémique de corticostéroïdes peut s'avérer nécessaire en cas de crise d'asthme sévère ou d'asthme sévère persistant.

– BPCO:

- Voir 4.1.
- L'efficacité des CSI n'est démontrée que chez les patients atteints d'une forme sévère de BPCO (VEMS entre 30 et 50% de la valeur prédite normale) à très sévère de BPCO (VEMS < 30%) avec des exacerbations fréquentes. Ils jouent surtout un rôle chez les patients atteints de BPCO avec une composante asthmatique.
- L'administration de corticostéroïdes par voie systémique peut s'avérer nécessaire en cas d'exacerbations sévères de BPCO.

– Certains aérosols doseurs libèrent des particules ultrafines, ce qui permet une meilleure déposition pulmonaire; un bénéfice clinique additionnel de ces formes n'est pas prouvé.

– La nébulisation de corticostéroïdes a une place dans la laryngite sous-glot-

tique aiguë sévère (faux croup); on privilégie l'administration orale dans les formes plus légères.

Indications (synthèse du RCP)

– Asthme: traitement d'entretien.
 – BPCO: traitement d'entretien des formes sévères de BPCO (VEMS entre 30 et 50% de la valeur prédite normale) à très sévères de BPCO (VEMS < 30%) avec des exacerbations fréquentes.

Effets indésirables

– Effets indésirables systémiques (voir 5.4.), surtout lors d'un usage prolongé de doses élevées; une insuffisance cortico-surrénalienne a été constatée chez les enfants à partir de doses journalières de 800 µg de budésonide ou équivalent; d'autres effets indésirables systémiques tels qu'un retard de croissance ont été observés à doses plus faibles, et un effet négatif limité sur la taille finale ne peut être exclu [voir *Folia d'avril 2013*].

– Enrouement et candidose orale, pharyngée et œsophagienne souvent asymptomatique; le risque de candidose peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.

– Risque accru de pneumonie en cas d'utilisation prolongée dans la BPCO [voir *Folia de septembre 2016*].

Grossesse et allaitement

– Voir 4.1.

Interactions

– Le budésonide et la fluticasone sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) avec un risque d'effets systémiques (entre autres syndrome de Cushing) lors de l'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 [voir *Folia de décembre 2013*].

Administration et posologie

– Les posologies mentionnées destinées à l'adulte sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies mentionnées destinées aux enfants sont celles qui figurent dans *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.

– La posologie doit être adaptée individuellement en fonction de la gravité de l'affection et du schéma thérapeutique global; la dose varie également selon la forme d'administration (aérosol doseur avec ou sans chambre d'expansion, poudre à inhaler, solution ou suspension pour nébuliseur, voir 4.1.).

– La posologie de départ est généralement faible; celle-ci peut être éventuellement augmentée.

– Lorsque la situation est stabilisée, il faut essayer de diminuer la dose.

4.1.4.1. Aérosol ou poudre

Béclométasone

Posol. traitement d'entretien de l'asthme:
 • adulte: 2 x p.j. 50 à 400 µg (max. 800 µg p.j.) (faible dose: 100 à 200 µg p.j.; dose moyenne: > 200 à 400 µg p.j.; dose élevée: > 400 µg p.j.)
 • enfant: 0 à 18 ans: 2 x p.j. 50 à 200 µg

BECLOPHAR (Sandoz) Ⓢ

béclométasone, dipropionate
 poudre inhal. (gél.) [Aerolizer]
 120 x 400 µg R/b! Ⓢ 19,91 €

QVAR (UCB) Ⓢ

béclométasone, dipropionate
 sol. inhal. (flacon press.) Autohaler
 [déclenché par la resp.]
 200 dos. 50 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 17,01 €
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 24,19 €
 (chambre d'expansion pas indispensable)

QVAR (PI-Pharma) Ⓢ

béclométasone, dipropionate
 sol. inhal. (flacon press.) Autohaler
 [déclenché par la resp.]
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 23,75 €
 (chambre d'expansion pas indispensable; importation parallèle)

Budésonide

Posol.
 - traitement d'entretien de l'asthme:
 • adulte: 1 à 2 x p.j. 200 à 800 µg (max. 1.600 µg p.j.) (faible dose: 200 à 400 µg p.j.; dose moyenne: > 400 à 800 µg p.j.; dose élevée: > 800 µg p.j.)
 • enfant > 7 ans: 2 x p.j. 200 µg
 - traitement d'entretien de la BPCO sévère à très sévère: 2 x p.j. 400 µg

BUDESONIDE (Orion) Ⓢ

budésonide
 poudre inhal. (unidose) Easyhaler
 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 20,73 €

MIFLONIDE (Novartis Pharma) Ⓢ

budésonide
 poudre inhal. (gél.) [Breezhaler]
 120 x 200 µg R/b! Ⓢ 12,41 €

NOVOLIZER BUDESONIDE (Meda Pharma) Ⓢ

budésonide
 poudre inhal. (cart.) [Novolizer]
 1 x 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 20,39 €
 2 x 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 33,91 €
 (+ 1 Novolizer)

PULMICORT (AstraZeneca) [ⓓ]

budésonide
poudre inhal. (unidoses) Turbohaler
100 dos. 200 µg/1 dos. R/b! O 15,35 €

Fluticasone**Posol.**

- traitement d'entretien de l'asthme:
• adulte: 2 x p.j. 100 à 500 µg (max. 2.000 µg p.j.) (faible dose: 100 à 250 µg p.j.; dose moyenne: > 250 à 500 µg p.j.; dose élevée: > 500 µg p.j.)
• enfant: 1 à 6 ans: 2 x p.j. 100 µg; > 7 ans: 2 x p.j. 200 à 250 µg
- traitement d'entretien de la BPCO sévère à très sévère: 2 x p.j. 500 µg

Fluticasone

Posol. traitement d'entretien de l'asthme adulte et enfant: 2 x p.j. 500 µg à 2 mg

FLIXOTIDE (GSK) [ⓓ]

fluticasone, propionate
susp. inhal. nébul. (unidoses) Nebules
10 x 2 mg/2 ml R/b! O 22,63 €

FLIXOTIDE (GSK) [ⓓ]

fluticasone, propionate
poudre inhal. (unidoses) Diskus
60 dos. 100 µg/1 dos. R/b! O 13,17 €
60 dos. 250 µg/1 dos. R/b! O 23,49 €
60 dos. 500 µg/1 dos. R/b! O 34,94 €
susp. inhal. (flacon press.) Inhalateur
120 dos. 50 µg/1 dos. R/b! O 13,17 €
120 dos. 250 µg/1 dos. R/b! O 34,94 €

4.1.4.2. Nébulisation**Budésonide**

Posol. traitement d'entretien de l'asthme adulte et enfant: 500 µg à 2 mg p.j. (max. 4 mg p.j.)

BUDESONIDE SANDOZ (Sandoz) [ⓓ]

budésonide
susp. inhal. nébul. (unidoses) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b! O 20,46 €
60 x 0,5 mg/2 ml R/b! O 43,28 €
susp. inhal. nébul. (unidoses) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b! O 30,85 €
60 x 1 mg/2 ml R/b! O 70,06 €

BUDESONIDE TEVA (Teva) [ⓓ]

budésonide
susp. inhal. nébul. (unidoses) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b! O 20,46 €
60 x 0,5 mg/2 ml R/b! O 48,78 €
susp. inhal. nébul. (unidoses) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b! O 30,85 €
60 x 1 mg/2 ml R/b! O 82,96 €

PULMICORT (AstraZeneca) [ⓓ]

budésonide
susp. inhal. nébul. (unidoses) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b! O 26,73 €
susp. inhal. nébul. (unidoses) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b! O 38,44 €

PULMICORT (PI-Pharma) [ⓓ]

budésonide
susp. inhal. nébul. (unidoses) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b! O 26,73 €
susp. inhal. nébul. (unidoses) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b! O 38,44 €
(importation parallèle)

4.1.5. BÊTA₂-MIMÉTIQUE À LONGUE DURÉE D'ACTION + CORTICOSTÉROÏDE INHALÉ (LABA + CSI)**Positionnement**

- Asthme:
 - Voir 4.1.
 - Des associations d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action (LABA) et d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peuvent être utilisées dans le traitement d'entretien de l'asthme persistant. Lorsque l'asthme est bien contrôlé, il faut envisager d'arrêter les LABA, et de poursuivre le traitement uniquement avec des CSI, ou de diminuer les doses du traitement combiné.
- BPCO:
 - Voir 4.1.

Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien en cas de contrôle insuffisant par un CSI seul. Certaines associations avec le formotérol peuvent aussi être utilisées à la demande en présence de symptômes aigus chez les patients prenant déjà cette association comme traitement d'entretien.
- BPCO avec des exacerbations fréquentes: traitement d'entretien avec salmétérol + fluticasone, formotérol + bécloéthasone, formotérol + budésonide ou vilantérol + fluticasone. Toutes les spécialités n'ont pas la BPCO comme indication dans le RCP. Le remboursement est uniquement prévu dans les formes sévères à très sévères de BPCO.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 4.1.1. et 4.1.4.

Administration et posologie

- Les posologies mentionnées destinées à l'adulte sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies mentionnées destinées aux enfants sont celles qui figurent dans *Kinderformularium* et *British National Formulary*

(BNF) for Children; elles ne sont données qu'à titre indicatif.

AIRFLUSAL (Sandoz) ⓐ

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.) fluticasone, propionate 125 µg/1 dos. (110 µg lib.)		
susp. inhal. (flacon press.) Sprayhaler 120 dos.	R/b! [†] ⊕	25,90 €
salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.) fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (220 µg lib.)		
susp. inhal. (flacon press.) Sprayhaler 120 dos.	R/b! [†] ⊕	32,79 €

Posol. traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte : 2 x p.j. 2 doses; chez l'enfant à partir de 4 ans : 1 à 2 x p.j. 2 doses

BUFOMIX (Orion) ⓐ

budésonide 160 µg/1 dos. formotérol, fumarate 4,5 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) Easyhaler 1 x 120 dos.	R/b! [†] ⊕	30,89 €
3 x 120 dos.	R/b! [†] ⊕	83,02 €
budésonide 320 µg/1 dos. formotérol, fumarate 9 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) Easyhaler 1 x 60 dos.	R/b! [†] ⊕	30,89 €
3 x 60 dos.	R/b! [†] ⊕	83,02 €

Posol.
- traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte (160/4,5 et 320/9), l'enfant à partir de 12 ans (160/4,5 et 320/9) et l'enfant à partir de 6 ans (160/4,5) : 2 x p.j. 1 à 2 doses
- traitement d'entretien des formes sévères à très sévères de la BPCO chez l'adulte (160/4,5 et 320/9) : 2 x p.j. 1 à 2 doses

FLUSALIO (HM3A) ⓐ

salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) [Elpenhaler] 60 dos.	R/	33,32 €
salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. fluticasone, propionate 500 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) [Elpenhaler] 60 dos.	R/	40,25 €

Posol.
- traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte et l'enfant à partir de 7 ans : 2 x p.j. 1 dose
- traitement d'entretien des formes sévères à très sévères de la BPCO chez l'adulte : 2 x p.j. 1 dose

FLUTIFORM (Mundipharma) ⓐ

fluticasone, propionate 50 µg/1 dos. (46 µg lib.) formotérol, fumarate 5 µg/1 dos. (4,5 µg lib.) susp. inhal. (flacon press.) [Inhalateur] 120 dos.	R/b! [†] ⊕	34,23 €
<i>Posol.</i> traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans : 2 x p.j. 2 doses		
fluticasone, propionate 125 µg/1 dos. (115 µg lib.) formotérol, fumarate 5 µg/1 dos. (4,5 µg lib.) susp. inhal. (flacon press.) [Inhalateur] 120 dos.	R/b! [†] ⊕	42,92 €

Posol. traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans : 2 x p.j. 2 doses

fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (230 µg lib.) formotérol, fumarate 10 µg/1 dos. (9 µg lib.) susp. inhal. (flacon press.) [Inhalateur] 120 dos.	R/b! [†] ⊕	59,64 €
--	---------------------	---------

Posol. traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte : 2 x p.j. 2 doses

INUVAIR (Chiesi) ⓐ

béclométasone, dipropionate 100 µg/1 dos. formotérol, fumarate 6 µg/1 dos. poudre inhal. Nexthaler 1 x 120 dos.	R/b! [†] ⊕	46,26 €
3 x 120 dos.	R/b! [†] ⊕	107,97 €
sol. inhal. (flacon press.) [Inhalateur] 120 dos.	R/b! [†] ⊕	46,26 €

béclométasone, dipropionate 200 µg/1 dos. formotérol, fumarate 6 µg/1 dos. poudre inhal. Nexthaler 120 dos.	R/b! [†] ⊕	46,87 €
sol. inhal. (flacon press.) [Inhalateur] 120 dos.	R/b! [†] ⊕	46,87 €

Posol. traitement d'entretien de l'asthme (100/6 et 200/6) et des formes sévères à très sévères de la BPCO (100/6) chez l'adulte : 2 x p.j. 1 à 2 doses

RELVAR (GSK) ⓐ

fluticasone, furoate 92 µg/1 dos. vilantérol (trifénatate) 22 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) Ellipta 1 x 30 dos.	R/b! [†] ⊕	49,37 €
3 x 30 dos.	R/b! [†] ⊕	107,97 €

fluticasone, furoate 184 µg/1 dos. vilantérol (trifénatate) 22 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) Ellipta 1 x 30 dos.	R/b! [†] ⊕	49,37 €
--	---------------------	---------

Posol.
- traitement d'entretien de l'asthme (92/22 et 184/22) chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans : 1 x p.j. 1 dose
- traitement d'entretien des formes sévères à très sévères de la BPCO (92/22) chez l'adulte : 1 x p.j. 1 dose

SERETIDE (GSK) ⓐ

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.) fluticasone, propionate 50 µg/1 dos. (44 µg lib.) susp. inhal. (flacon press.) [Inhalateur] 120 dos.	R/b! [†] ⊕	25,63 €
salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.) fluticasone, propionate 125 µg/1 dos. (110 µg lib.)		

susp. inhal. (flacon press.) [Inhalateur] 120 dos.	R/b! [†] ⊕	30,92 €
--	---------------------	---------

salmétérol (xinafoate) 25 µg/1 dos. (21 µg lib.) fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (220 µg lib.) susp. inhal. (flacon press.) [Inhalateur] 120 dos.	R/b! [†] ⊕	37,79 €
---	---------------------	---------

Posol. traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte : 2 x p.j. 2 doses; chez l'enfant à partir de 4 ans : 1 à 2 x p.j. 2 doses

salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. (47 µg lib.) fluticasone, propionate 100 µg/1 dos. (92 µg lib.) poudre inhal. (unidose) Diskus 60 dos.	R/b! [†] ⊕	28,29 €
--	---------------------	---------

Posol.
- traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans : 2 x p.j. 1 dose
- traitement d'entretien des formes sévères à très sévères de la BPCO chez l'adulte : 2 x p.j. 1 dose

salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. (47 µg lib.) fluticasone, propionate 250 µg/1 dos. (231 µg lib.)		
poudre inhal. (unidose) Diskus	R/b [†] ○	35,33 €
60 dos.		
salmétérol (xinafoate) 50 µg/1 dos. (47 µg lib.) fluticasone, propionate 500 µg/1 dos. (460 µg lib.)		
poudre inhal. (unidose) Diskus	R/b [†] ○	45,54 €
60 dos.		

Posol.

- traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte et l'enfant à partir de 7 ans : 2 x p.j. 1 dose
- traitement d'entretien des formes sévères à très sévères de la BPCO chez l'adulte : 2 x p.j. 1 dose

SYMBICORT (AstraZeneca) Ⓞ

budésonide 160 µg/1 dos. formotérol, fumarate 4,5 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) Turbohaler		
1 x 120 dos.	R/b [†] ○	35,30 €
3 x 120 dos.	R/b [†] ○	75,57 €
susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]		
120 dos.	R/b [†] ○	35,30 €
budésonide 320 µg/1 dos. formotérol, fumarate 9 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) Forte Turbohaler		
1 x 60 dos.	R/b [†] ○	35,30 €
3 x 60 dos.	R/b [†] ○	75,57 €

Posol.

- traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte (160/4,5 et 320/9), l'enfant à partir de 12 ans (160/4,5 et 320/9) et l'enfant à partir de 6 ans (160/4,5) : 2 x p.j. 1 à 2 doses
- traitement d'entretien des formes sévères à très sévères de la BPCO chez l'adulte (160/4,5 et 320/9) : 2 x p.j. 1 à 2 doses

ZEPHIRUS (SMB)

budésonide 120 µg salmétérol (xinafoate) 20 µg poudre inhal. (gél.) [inhalateur]		
60	R/b [†] ○	27,85 €
180	R/b [†] ○	57,72 €
budésonide 240 µg salmétérol (xinafoate) 20 µg poudre inhal. (gél.) [inhalateur]		
60	R/b [†] ○	30,29 €
180	R/b [†] ○	63,58 €

Posol. traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte : 2 x p.j. 1 gél.

4.1.6. BÊTA₂-MIMÉTIQUE À LONGUE DURÉE D'ACTION + ANTICHOLINERGIQUE À LONGUE DURÉE D'ACTION + CORTICOSTÉROÏDE INHALÉ (LABA + LAMA + CSI)

Positionnement

- BPCO:
 - Voir 4.1.
 - Une trithérapie β₂-mimétique à longue durée d'action (LABA) + anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) + corticostéroïde inhalé (CSI) est proposée chez les patients présentant des symptômes sévères et lorsque au moins deux exacerbations moyennes ou sévères se produisent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA

+ CSI); la plus-value clinique de la trithérapie n'est actuellement pas certaine (voir *Folia juin 2018*).

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes chez qui le traitement par l'association d'un CSI et d'un LABA n'est pas suffisamment efficace.
- La trithérapie est remboursée chez les patients BPCO sévères à risque élevé d'exacerbation, présentant des comorbidités, et insuffisamment améliorés par la bithérapie ou la prise séparée des 3 composants.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

TRELEGY (GSK) Ⓞ ▼

fluticasone, furoate 92 µg/1 dos. umécilidium (bromure) 55 µg/1 dos. vilanterol (trifénate) 22 µg/1 dos. poudre inhal. (unidose) Ellipta		
1 x 30 dos.	R/b [†] ○	73,71 €
3 x 30 dos.	R/b [†] ○	185,15 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère: 1 x p.j. 1 dose

TRIMBOW (Chiesi) Ⓞ

béclométasone, dipropionate 87 µg/1 dos. formotérol, fumarate 5 µg/1 dos. glycopyrronium (bromure) 9 µg/1 dos. sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]		
1 x 120 dos.	R/b [†] ○	73,71 €
3 x 120 dos.	R/b [†] ○	185,15 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère: 2 x p.j. 2 doses

4.1.7. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DES LEUCOTRIÈNES

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes exercent à la fois une action anti-inflammatoire et bronchodilatatrice.

Positionnement

- Voir 4.1.
- Asthme: traitement d'entretien, comme alternative aux corticostéroïdes inhalés dans les formes légères, et comme traitement complémentaire dans les formes plus sévères. Chez les patients qui prennent le montélukast pour traiter l'asthme, le montélukast peut avoir un effet favorable sur les symptômes de la rhinite allergique saisonnière (voir 12.4.1.).
- La BPCO n'est pas une indication.

Indications (synthèse du RCP)

– Asthme: traitement d'entretien.

Effets indésirables

– Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques avec rarement hyperbilirubinémie et hépatite.

– Rare: troubles neuropsychiatriques [voir *Folia de décembre 2009*] et syndrome de Churg-Strauss (vascularite systémique), surtout observés lors de la diminution de la dose des corticostéroïdes administrés par voie systémique.

Interactions

– Le montélukast est un substrat du CYP2C8 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Grossesse et allaitement

– Voir 4.1.

Montélukast

Posol. traitement d'entretien de l'asthme: adulte et adolescent > 15 ans: 10 mg p.j. en 1 prise
 enfant: 6 m-5 ans: 4 mg p.j. et 6-14 ans: 5 mg p.j.

MONTELUKAST APOTEX (Apotex)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	17,88 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	53,72 €	
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	17,88 €	
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	50,93 €	
28 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	17,88 €	
98 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	53,72 €	

MONTELUKAST EG (Eurogenerics)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	17,90 €	
56 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	34,77 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	53,80 €	
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	17,90 €	
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	51,63 €	
28 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	17,90 €	
98 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	53,80 €	

MONTELUKAST EG (Impexeco)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	17,90 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	53,80 €	
montélukast			
compr. à croquer			
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	51,63 €	
98 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	53,80 €	
(importation parallèle)			

MONTELUKAST EUROGENERICS (Eurogenerics)

montélukast (sodium)			
compr. à croquer			
28 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	

MONTELUKAST KRKA (KRKA)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	18,75 €	
56 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	31,33 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	53,72 €	
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
56 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	30,90 €	
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	50,93 €	
28 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
56 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	31,17 €	
98 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	53,72 €	

MONTELUKAST SANDOZ (Sandoz)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	18,75 €	
56 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	31,91 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	53,77 €	
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
56 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	31,91 €	
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	53,05 €	
28 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
56 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	31,91 €	
98 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	53,77 €	

MONTELUKAST SANDOZ (Impexeco)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	53,77 €	
(importation parallèle)			

MONTELUKAST TEVA (Teva)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	18,75 €	
56 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	34,57 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	54,20 €	
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
56 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	34,57 €	
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	50,95 €	
28 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
56 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	34,57 €	
98 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	54,20 €	
gran. (sachet)			
28 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	50,95 €	

MONTELUKAST TEVA (Impexeco)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	18,75 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	54,20 €	
compr. à croquer			
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	50,95 €	
(importation parallèle)			

SINGULAIR (MSD)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	18,75 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	55,80 €	
compr. à croquer			
28 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	53,05 €	
28 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	
98 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	55,80 €	
gran. (sachet)			
28 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	20,19 €	

SINGULAIR (PI-Pharma)

montélukast (sodium)			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	18,75 €	
98 x 10 mg	R/b! [†] ⊕	55,80 €	
compr. à croquer			
98 x 4 mg	R/b! [†] ⊕	53,05 €	
98 x 5 mg	R/b! [†] ⊕	54,99 €	
(importation parallèle)			

4.1.8. THÉOPHYLLINE

La théophylline agit surtout par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires et possède un effet anti-inflammatoire.

Positionnement

- Voir 4.1.
- Asthme: la théophylline est encore utilisée dans de rares cas comme traitement d'entretien de l'asthme sévère, surtout lorsque les corticostéroïdes inhalés en association à des β_2 -mimétiques inhalés à longue durée d'action ou à des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne suffisent pas.
- BPCO: le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.
- La théophylline n'est certainement pas un traitement de choix chez l'enfant ou la personne âgée.

Effets indésirables

- **La théophylline est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Troubles gastro-intestinaux, effets centraux (insomnie, anxiété, irritabilité, agitation), palpitations.
- Surtout en cas de surdosage, aussi effets métaboliques comme hypokaliémie, troubles du rythme cardiaque, convulsions. Un surdosage peut avoir une issue fatale.

Grossesse et allaitement

- Voir 4.1.
- Inhibition des contractions utérines et prolongement du travail.
- Toxicité chez le nouveau-né (tachycardie, nervosité, vomissements) lors de l'utilisation en fin de grossesse ou pendant le travail.

Interactions

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments qui peuvent provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8.).
- Hautes doses de théophylline: augmentation du risque d'hypokaliémie en association aux β_2 -mimétiques (surtout en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation).
- Diminution de l'effet de l'adénosine.
- L'érythromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la théophylline.
- La théophylline est un substrat du CYP1A2, avec entre autres une diminution de son effet par la fumée de cigarettes et un effet renforcé en cas d'association avec la ciprofloxacine et la norfloxacine (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'arrêt brutal du tabagisme

peut ainsi entraîner une augmentation importante de la théophyllinémie.

Précautions particulières

- **La théophylline présente une marge thérapeutique-toxique étroite, et des variations importantes de sa vitesse de métabolisation.**
- La prudence s'impose chez les enfants, chez les personnes âgées, chez les patients présentant des arythmies ou d'autres maladies cardiaques, chez les patients atteints d'hypertension, d'épilepsie, d'hyperthyroïdie ou d'un ulcère peptique, et chez les patients présentant un risque d'hypokaliémie.
- En cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, les doses doivent être réduites.
- Chez les enfants, il existe des règles spéciales pour déterminer la posologie en fonction du poids et de l'âge.
- Une concentration plasmatique de théophylline entre 10 et 20 $\mu\text{g/ml}$ est traditionnellement considérée comme optimale, mais une concentration plasmatique entre 5 et 15 $\mu\text{g/ml}$ pourrait être aussi efficace avec moins d'effets indésirables. Au-dessus de 20 $\mu\text{g/ml}$, les effets toxiques sont plus fréquents. Avec la forme à libération prolongée, la concentration plasmatique maximale est atteinte environ 8 heures après administration.

Posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction de l'effet thérapeutique et des effets indésirables éventuels (voir la rubrique «Précautions particulières»).

Posol. traitement d'entretien de l'asthme: débuter par 300 à 600 mg par jour; augmenter la dose de 25% tous les trois jours, en se basant de préférence sur la théophyllinémie. Dose journalière à administrer en 1 à 2 prises.

XANTHIUM (SMB) G₁D

théophylline		
gél. lib. prol.		
60 x 200 mg	b ¹ O	8,01 €
60 x 300 mg	b ¹ O	9,26 €
60 x 400 mg	b ¹ O	10,12 €

4.1.9. ACIDE CROMOGLICIQUE

L'acide cromoglicique (cromoglicite sodique) agit vraisemblablement par inhibition de la libération de médiateurs.

Positionnement

- Voir 4.1.
- Asthme: la place de l'acide cromoglicique dans le traitement d'entretien de l'asthme est très limitée.

– La BPCO n'est pas une indication.

Indications (synthèse du RCP)

– Asthme: traitement d'entretien.

Effets indésirables

- Toux.
- Rare: réaction d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique, bronchospasme paradoxal.

Grossesse et allaitement

– Voir 4.1.

Administration et posologie

– Asthme: l'acide cromoglicique doit être inhalé à l'aide d'un nébuliseur (voir 4.1.). Il faut attendre 4 à 8 semaines avant de pouvoir juger du résultat. Il est parfois conseillé de doubler la dose si l'effet obtenu est insuffisant.

LOMUDAL (Sanofi Belgium)

cromoglicite, disodium
sol. inhal. nébul. [amp.]
48 x 20 mg/2 ml R/b! 13,37 €

4.1.10. ANTICORPS MONOCLONAUX UTILISÉS DANS L'ASTHME

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé biosynthétique anti-IgE: il entraîne une diminution de la concentration en IgE libres.

Le mépolizumab et le benralizumab sont des anticorps monoclonaux humanisés qui réduisent la production et la durée de vie des éosinophiles. Le benralizumab est dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-5 tandis que le mépolizumab est dirigé directement contre l'interleukine-5.

Positionnement

– Voir 4.1., *Folia de janvier 2012* (omalizumab), *Folia de novembre 2016* (mépolizumab) et *Folia août 2018* (benralizumab).

Indications (synthèse du RCP)

- Omalizumab
 - Asthme: traitement d'entretien chez les patients à partir de l'âge de 6 ans souffrant d'asthme allergique sévère persistant avec une hypersensibilité IgE-dépendante avérée, chez lesquels l'asthme sévère persiste avec des exacerbations fréquentes, malgré un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes inhalés et de β_2 -mimétiques à longue durée

d'action. On débute par une période d'essai de 4 mois; ensuite le traitement peut être prolongé en cas d'effet favorable.

- Formes sévères d'urticaire spontanée chronique chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans: en cas de réponse insuffisante à un traitement par des antihistaminiques H_1 .

– Mépolizumab et benralizumab: traitement d'entretien de l'asthme sévère persistant avec un taux élevé d'éosinophiles chez les adultes chez qui l'asthme sévère persiste avec des exacerbations fréquentes, malgré un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes inhalés et de β_2 -mimétiques à longue durée d'action.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Céphalées, fièvre, pharyngite.
- Réactions d'hypersensibilité systémiques pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie (rare); ces réactions peuvent survenir rapidement ou de façon retardée (seulement plusieurs jours après injection).
- Omalizumab et mépolizumab: aussi douleurs articulaires, douleurs abdominales.

Grossesse et allaitement

– Voir 4.1.

Posologie

- Benralizumab: 30 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines.
- Omalizumab: la posologie dans l'asthme est adaptée en fonction du taux d'IgE initial et du poids corporel; dans l'urticaire spontanée chronique, une dose fixe de 300 mg est administrée (en sous-cutané) toutes les 4 semaines.
- Mépolizumab: 100 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

FASENRA (AstraZeneca) ▼

benralizumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 30 mg/1 ml R/b! 2.411,68 €

NUCALA (GSK) ▼

mépolizumab (biosynthétique)
sol. inj. (pdr) s.c. [flac.]
1 x 100 mg R/b! 1.310,93 €

XOLAIR (Novartis Pharma)

omalizumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 75 mg/0,5 ml R/b! 207,87 €
1 x 150 mg/1 ml R/b! 365,60 €

4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants

4.2.1. ANTITUSSIFS

Positionnement

– La toux ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux. La cause de la toux doit toujours être recherchée; dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection aiguë des voies respiratoires dont l'évolution est spontanément favorable.

– Les antitussifs n'ont aucun sens en cas de toux productive.

– La toux chronique (> 6 semaines) peut être causée par certains médicaments (p.ex. IECA), une pathologie ORL ou pulmonaire, un reflux gastro-œsophagien ou par une hypersensibilité du réflexe de toux. Dans les affections pulmonaires obstructives, la toux est souvent due à l'obstruction des voies respiratoires, et des bronchodilatateurs et/ou des corticostéroïdes inhalés sont alors indiqués.

– L'efficacité des antitussifs n'est pas suffisamment étayée, tant chez l'enfant que chez l'adulte. La codéine, le dextrométhorphan et la noscapine ont fait l'objet d'études limitées comme antitussifs. Il existe peu ou pas de données concernant les autres antitussifs.

– Antitussifs chez l'enfant [voir *Folia de mars 2013*, et les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 3 juin 2015].

- Les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans, et sont à déconseiller chez les enfants âgés de 6 à 12 ans.

- Pour les enfants plus âgés, il revient au médecin de décider, mais vu le manque de données solides et le risque d'effets indésirables graves, il ne semble pas souhaitable de prescrire des antitussifs.

- Il faut informer les parents des enfants qui toussent que le traitement antitussif peut masquer les signes d'alarme d'une pneumonie ou d'autres complications graves.

- L'extrapolation des doses adultes aux enfants n'est pas étayée, et des études de dosages spécifiques à l'enfant font généralement défaut.

– Codéine et dérivés (dihydrocodéine, éthylmorphine)

- La codéine est une prodrogue qui est métabolisée en morphine.

- Ces antitussifs peuvent être à l'origine d'un usage abusif. Toutes les

préparations à base de codéine sont soumises à prescription depuis 2013 [voir *Folia de mars 2013*].

- La codéine peut aussi être prescrite en magistrale sous forme de sirop: «Sirop sans sucre pour adultes à 15 mg de codéine phosphate/5 ml FTM».

- La codéine est aussi utilisée comme analgésique (voir 8.3.).

– Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est accru.

Contre-indications

– Tous les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans et sont à déconseiller chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans.

– Les suppositoires qui contiennent des dérivés terpéniques (entre autres eucalyptol, camphre) sont contre-indiqués chez les enfants avec des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. Ces antitussifs dits «naturels» sont également à déconseiller avant l'âge de 12 ans.

– La codéine, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine sont contre-indiquées chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans et sont à déconseiller chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans qui présentent des problèmes respiratoires.

– Crise d'asthme aiguë, insuffisance respiratoire.

– Codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine: aussi celles des opioïdes (voir 8.3.).

– Codéine et éthylmorphine: aussi les femmes allaitantes, les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6.

– Dextrométhorphan: aussi l'association avec des IMAO, l'insuffisance hépatique.

– Pholcodine: aussi insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Chez les personnes âgées et les enfants, des effets indésirables graves surviennent plus fréquemment, même aux doses habituelles.

– Vertiges, troubles gastro-intestinaux.

– Rare: dépendance lors d'un usage normal.

– Codéine et dérivés: aussi somnolence et sédation; dépression respiratoire (en cas de surdosage).

– Dextrométhorphane et noscapine: aussi excitation, confusion et dépression respiratoire en cas de surdosage.
 – Clopéragstine: aussi des effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
 – Suppositoires à base de dérivés terpéniques (eucalyptol...): troubles neurologiques, notamment des convulsions, lésions au niveau de l'anus ou du rectum. A fortes doses, des troubles digestifs, vertiges et difficultés respiratoires peuvent aussi apparaître.

Grossesse et allaitement

– La prise d'antitussifs avec des propriétés morphiniques (p.ex. la codéine) en fin de grossesse et pendant l'accouchement peut entraîner chez le nouveau-né une dépression respiratoire ainsi que des manifestations de sevrage.

– La codéine et l'éthylmorphine sont contre-indiquées en période d'allaitement: avec la codéine, des problèmes sérieux chez l'enfant ont été décrits lorsque la mère est un métaboliseur ultrarapide de la codéine [*voir Folia d'octobre 2013*].

Interactions

– Codéine, dihydrocodéine et éthylmorphine: sédation excessive en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– Dextrométhorphane: syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à action sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*).

– La codéine, le dextrométhorphane, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine sont des substrats du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une conversion ralentie de la codéine en morphine en cas d'association à un inhibiteur du CYP2D6. L'éthylmorphine est aussi un substrat du CYP3A4.

Précautions particulières

– Codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine: la prudence s'impose chez les patients insuffisants rénaux en raison d'un renforcement d'effet; la prudence s'impose chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'un risque accru de coma.

Codéine

Posol. toux (adulte): jusqu'à 3 x p.j. 15 à 30 mg

BRONCHODINE (Pharmacobel)   
 codéine, phosphate
 sirop sol.
 180 ml 9,8 mg/5 ml R/ 8,70 €

BRONCHOSSEDAL CODEINE (Johnson & Johnson Consumer)   
 codéine, phosphate
 sirop sol.
 200 ml 4,5 mg/5 ml R/ 9,05 €

TOULARYNX CODEINE (Qualiphar)   
 codéine, phosphate
 sirop sol.
 180 ml 3,7 mg/5 ml R/ 9,80 €

TUSSOSAINSTBOIS (Melisana)   
 codéine
 sirop sol.
 200 ml 5 mg/5 ml R/ 7,00 €
 (éq. phosphate 6,6 mg/5 ml)

Dextrométhorphane

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 10 à 30 mg

ACTIFED NEW (GSK)  
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol.
 180 ml 15 mg/5 ml (R/) 7,58 €

BALSOCLASE DEXTROMETHORPHAN (Pierre Fabre Sante)  
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol. (sans sucre)
 125 ml 15 mg/5 ml 6,42 €

BRONCHOSSEDAL DEXTROMETHORPHAN (Johnson & Johnson Consumer)
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol.
 200 ml 10 mg/5 ml 8,50 €

DEXTROMETHORPHAN TEVA (Teva)
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol.
 180 ml 7,5 mg/5 ml 6,21 €

NORTUSSINE MONO (Norgine)
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol.
 125 ml 10 mg/5 ml 6,76 €

TOULARYNX DEXTROMETHORPHAN (Qualiphar)
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol.
 180 ml 7,5 mg/5 ml 7,80 €
 sirop sol. Goût eucalyptus
 180 ml 7,5 mg/5 ml 8,80 €

TOULARYNX DEXTROMETHORPHAN (Qualiphar)  
 dextrométhorphane, bromhydrate
 sirop sol. Forte
 160 ml 15 mg/5 ml 8,95 €
 180 ml 15 mg/5 ml (R/) 12,95 €
 200 ml 15 mg/5 ml (R/) 10,15 €

TUSSO RHINATHIOL (Sanofi Belgium)
 dextrométhorphane, bromhydrate
 past.
 36 x 10 mg 9,71 €
 sirop sol.
 125 ml 5 mg/5 ml 6,12 €
 180 ml 10 mg/5 ml 8,94 €

VICKS TOUX SÈCHE (Procter & Gamble)

dextrométhorphan past. 12 x 7,33 mg	3,71 €
dextrométhorphan, bromhydrate sirop sol. 180 ml 6,65 mg/5 ml	6,99 €

ZIRORPHAN (L.D. Phar)

dextrométhorphan, bromhydrate sirop sol. 150 ml 7,5 mg/5 ml	6,40 €
---	--------

Dihydrocodéine

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 10 à 30 mg

PARACODINE (Pharma Logistics)

dihydrocodéine, hydrogénéotartrate compr. enr. 20 x 10 mg	R/	3,92 €
sirop sol. 150 ml 12 mg/5 ml	R/	10,00 €

Éthylmorphine

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 5 à 20 mg

CODETHYLIN (BePharBel) Ⓣ

éthylmorphine, chlorhydrate compr. 50 x 5 mg	R/	11,66 €
--	----	---------

TUSSETHYL (Kela) Ⓣ

éthylmorphine, chlorhydrate sirop sol. 200 ml 6,65 mg/5 ml	R/	7,88 €
--	----	--------

Noscapine

Posol. adulte: jusqu'à 3 x p.j. 15 à 30 mg

NOSCAFLEX (Kela)

noscapine compr. 20 x 15 mg		8,04 €
-----------------------------------	--	--------

NOSCA-MEREPRINE (Vemedica)

noscapine, chlorhydrate sirop sol. 150 ml 5 mg/5 ml		7,90 €
---	--	--------

Autres antitussifs**Posologie**

– Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

EUPHON (ACP)

Sisymbrium officinale (extrait sec) pâte à sucer orophar. 50 x 10 mg		5,68 €
sirop sol. 200 ml 27,5 mg/5 ml		6,45 €

KALIP'TUS-MEDICAL (Omega)

Eucalyptus globulus (huile essentielle) supp. 10 x 46,1 mg		9,50 €
--	--	--------

LEVOTUSS (Thebrel)

lévodropropizine sirop sol. 200 ml 30 mg/5 ml	R/	8,93 €
---	----	--------

LYSOTOSSIL (Zambon)

clopérasatine, chlorhydrate compr. 30 x 10 mg		5,62 €
clopérasatine, fendozoate sirop sol. 200 ml 17,7 mg/5 ml		7,76 €

SEKIN (Almirall)

clopérasatine, fendozoate sirop sol. 200 ml 17,7 mg/5 ml		6,50 €
--	--	--------

SINECOD (GSK)

butamirate, citrate sirop sol. Adulte 200 ml 7,5 mg/5 ml		9,15 €
--	--	--------

4.2.2. MUCOLYTIQUES ET EXPECTORANTS**Positionnement**

– Concernant l'emploi chez l'enfant, voir *Folia de mars 2013* et *Folia de septembre 2013*, et les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 31 mai 2013.

– L'utilité des mucolytiques et des expectorants, p.ex. en cas de toux avec des expectorations ou en prévention des exacerbations de BPCO, n'est pas prouvée.

– Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est plus élevé.

– Dans des indications spécifiques, comme la mucoviscidose et en cas de ventilation assistée, les mucolytiques peuvent être utiles en inhalation ou en instillation dans la trachée.

– La dornase alfa diminue la viscosité et l'adhésivité des expectorations en cas de mucoviscidose. Elle ne doit pas être utilisée dans les bronchectasies dues à d'autres étiologies.

– L'acétylcystéine est utilisée par voie intraveineuse dans le traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol (voir 20.1.1.6.).

Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans.
- Guaifénésine: enfants de moins de 6 ans.
- Erdostéine: également insuffisance hépatique et insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux en cas d'administration orale.

– Acétylcystéine: aussi réactions allergiques (pouvant aller jusqu'à un œdème angioneurotique ou un bronchospasme) lors d'une administration intraveineuse en cas d'intoxication aiguë au paracétamol.

– Ambroxol et bromhexine: rarement aussi réactions anaphylactiques et réactions cutanées graves [voir *Folia de juillet 2015*].

Précautions particulières

– La prudence s'impose en cas (d'antécédents) d'ulcère peptique.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Posologie

– Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité de ces médicaments en cas de toux et d'expectorations et dans la prévention des exacerbations de BPCO, aucune posologie n'est mentionnée.

4.2.2.1. Dérivés de la cystéine**Acétylcystéine***ACETYLCYSTEINE APOTEX (Apotex)*

acétylcystéine compr. efferv.	
14 x 600 mg	6,93 €
30 x 600 mg	9,81 €
60 x 600 mg	14,06 €
sol. (gran., sachet)	
14 x 600 mg	6,93 €
30 x 600 mg	9,81 €
60 x 600 mg	14,06 €

ACETYLCYSTEINE EG (Eurogenerics)

acétylcystéine gél.	
30 x 200 mg compr. efferv.	7,01 €
10 x 600 mg	6,47 €
30 x 600 mg	9,38 €
60 x 600 mg	13,06 €
sol. (gran., sachet)	
30 x 200 mg	7,01 €
10 x 600 mg	6,02 €
30 x 600 mg	9,38 €
60 x 600 mg	13,06 €

ACETYLCYSTEINE SANDOZ (Sandoz)

acétylcystéine sol. (gran., sachet)	
30 x 200 mg	5,95 €

ACETYLCYSTEIN SANDOZ (Sandoz)

acétylcystéine compr. efferv. (séc.)	
30 x 600 mg	11,35 €
60 x 600 mg	19,73 €
sol. (gran., sachet)	
10 x 600 mg	6,01 €
30 x 600 mg	9,81 €

BISOLACLAR (Sanofi Belgium)

acétylcystéine compr. efferv. (séc.)	
20 x 600 mg	12,04 €

BRONCHOCIL (Menarini)

acétylcystéine sol. (pdr + solv.)	
10 x 200 mg/15 g	3,23 €

LYSOMUCIL (Zambon)

acétylcystéine compr.	
10 x 600 mg	6,36 €
past. Pastille	
20 x 200 mg	6,95 €
compr. efferv.	
14 x 600 mg	7,98 €
30 x 600 mg	10,63 €
60 x 600 mg	14,63 €
sol. (gran., sachet)	
30 x 200 mg	7,50 €
14 x 600 mg	7,98 €
30 x 600 mg	10,63 €
60 x 600 mg	14,63 €
sirop sol. Junior	
100 ml 100 mg/5 ml (2 %)	5,50 €
sirop sol.	
200 ml 200 mg/5 ml (4 %)	8,80 €
sol. inj./perf./instill./inhal. nébul. i.m./i.v./auric./endotrach./inhal./nas. [amp.]	
20 x 300 mg/3 ml	9,01 €

LYSOX (Menarini)

acétylcystéine sol. (gran., sachet) Junior	
30 x 100 mg	4,98 €
sol. (gran., sachet)	
30 x 200 mg	7,20 €
14 x 400 mg	7,98 €
30 x 400 mg	6,68 €
30 x 600 mg	9,26 €

Carbocistéine*BALSOCLEASE MUCOLYTICUM*

(Pierre Fabre Sante)

carbocistéine sirop sol. (sans sucre) [5 %]	
200 ml 250 mg/5 ml	8,93 €

MUCO RHINATHIOL (Sanofi Belgium)

carbocistéine sirop sol. Enfant [2 %]	
200 ml 100 mg/5 ml	7,64 €
sirop sol. (sans sucre) Enfant [2 %]	
200 ml 100 mg/5 ml	8,10 €
sirop sol. Adulte [5 %]	
250 ml 250 mg/5 ml	8,68 €
sirop sol. (sans sucre) Adulte [5 %]	
250 ml 250 mg/5 ml	9,11 €

SIROXYL (Melisana)

carbocistéine susp. (gran., sachet)	
14 x 1,5 g	8,14 €
sirop sol. Enfant	
125 ml 100 mg/5 ml (2 %)	4,53 €
sirop sol. Adulte	
250 ml 250 mg/5 ml (5 %)	7,89 €
sirop sol. (sans sucre) Adulte	
300 ml 250 mg/5 ml (5 %)	10,00 €

Erdostéine

<i>MUCODOX (Meda Pharma) Ⓞ</i>	
erdostéine	
gél.	
14 x 300 mg	9,94 €
56 x 300 mg	29,27 €

4.2.2.2. Bromhexine

<i>BISOLVON (Sanofi Belgium)</i>	
bromhexine, chlorhydrate	
compr. (séc.)	
50 x 8 mg	10,46 €
gtts sol.	
100 ml 2 mg/1 ml	8,47 €
(1 ml = 15 gouttes = 2 mg)	
sirop sol.	
200 ml 8 mg/5 ml	10,22 €
sol. inhal. nébul. [flac. compte-gouttes]	
100 ml 2 mg/1 ml	8,47 €
(1 ml = 15 gouttes = 2 mg)	

<i>BROMHEXINE EG (Eurogenerics)</i>	
bromhexine, chlorhydrate	
compr. (séc.)	
50 x 8 mg	8,00 €

<i>TOULARYNX BROMHEXINE (Qualiphar)</i>	
bromhexine, chlorhydrate	
sirop sol.	
180 ml 5 mg/5 ml	10,20 €

4.2.2.3. Dornase alfa

<i>PULMOZYME (Roche)</i>	
dornase alfa (biosynthétique)	
sol. inhal. nébul. [amp.]	
30 x 2,5 mg/2,5 ml	R/ Ⓞ 493,04 €

4.2.2.4. Mucolytiques et expectorants divers

<i>BRONCHOSSEDAL MUCUS (Johnson & Johnson Consumer)</i>	
guaïfénésine	
sirop sol. Menthol	
150 ml 100 mg/5 ml	7,74 €
sirop sol. Miel & Citron	
150 ml 100 mg/5 ml	7,74 €
300 ml 100 mg/5 ml	10,96 €

<i>BRONCHOSTOP (Omega)</i>	
Thymi herba (extrait sec)	
past.	
20 x 59,5 mg	7,99 €

<i>PULMOCAP HEDERA (Conforma)</i>	
Hedera helix (extrait sec)	
sirop sol.	
200 ml 27 mg/5 ml	11,96 €

<i>PULMOCAP THYMUS (Conforma)</i>	
Thymi herba (extrait fluide)	
sirop sol.	
200 ml 550 mg/5 ml	11,96 €

<i>SURBRONC (Sanofi Belgium)</i>	
ambroxol, chlorhydrate	
compr. pellic. (séc.)	
20 x 60 mg	11,97 €

<i>THYMOSEPTINE (Tilman)</i>	
Thymi herba (extrait sec)	
compr. pellic.	
20 x 200 mg	9,80 €
Thymus vulgaris (extrait fluide)	
sirop sol.	
150 ml 750 mg/5 ml	7,58 €
250 ml 750 mg/5 ml	9,95 €

<i>TOULARYNX THYM (Qualiphar)</i>	
Thymus vulgaris (extrait fluide)	
sirop sol.	
180 ml 325 mg/5 ml	9,50 €

<i>TYMAKI (Amophar)</i>	
Thymi herba (extrait sec)	
gomme	
30 x 42 mg	6,10 €

<i>VICKS EXPECTORANT (Procter & Gamble)</i>	
guaïfénésine	
sirop sol. Miel	
180 ml 66 mg/5 ml	7,42 €

4.2.3. ASSOCIATIONS

Ces associations contiennent généralement un antitussif (voir 4.2.1.) et un mucolytique ou un expectorant (voir 4.2.2.). Certaines renferment aussi d'autres composants comme des anti-pyrétiques, des antihistaminiques H₁, des bronchodilatateurs, des sympathicomimétiques.

Positionnement

- Voir 4.2.1. (antitussifs) et 4.2.2. (mucolytiques et expectorants)
- Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est accru.
- L'association d'antitussifs et d'expectorants n'a pas de sens.
- Les associations fixes de sympathicomimétiques et de mucolytiques ou d'antitussifs sont à déconseiller.
- La doxylamine et l'oxoméazine sont des antihistaminiques H₁ ayant des propriétés sédatives et anticholinergiques; l'usage d'antihistaminiques H₁ comme antitussifs n'est pas justifié.

Contre-indications

- Ces associations sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 6 ans, et déconseillées chez les enfants de moins de 12 ans.
- Codéine, dextrométhorphane, pholcodine, noscapine: voir 4.2.1.
- Antihistaminiques H₁ sédatifs: aussi insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Ceux des constituants (voir les chapitres correspondants).

Grossesse et allaitement

- Antitussifs: voir 4.2.1.
- Sympathicomimétiques: voir 17.3.1.

Interactions

- Antitussifs: voir 4.2.1.
- Sympathicomimétiques: voir 17.3.1.
- Antihistaminiques H₁ sédatifs: sédation excessive en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Pour bon nombre d'associations, des interactions avec d'autres médicaments, p.ex. des contraceptifs oraux et des antagonistes de la vitamine K, ne sont pas exclues.

Posologie

- Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

ACATAR (SMB)

dextrométhorphan, bromhydrate 15 mg/5 ml		
guaïfénésine 50 mg/5 ml		
sirop sol.		
200 ml	(R/)	8,50 €

BAUME PULMONAIRE (Kela) Ⓢ

éthylmorphine, chlorhydrate 3,3 mg/5 ml		
guaïfénésine 33,3 mg/5 ml		
sirop sol.		
250 ml	R/	7,30 €

BRONCHO-PECTORALIS PHOLCODINE*(Medgenix)*

pholcodine 5 mg/5 ml		
sulfogaïacol 100 mg/5 ml		
sirop sol.		
200 ml		8,22 €

BRONCHOSTOP DUO (Omega)

Thymi herba (extrait sec) 0,04 g/5 ml		
Althaea radix (extrait fluide) 0,276 g/5 ml		
sirop sol.		
120 ml		9,99 €
200 ml		12,99 €

INALPIN (Qualiphar) Ⓢ

codéine, phosphate 3,16 mg/5 ml		
guaïfénésine 31,6 mg/5 ml		
sirop sol.		
180 ml	R/	9,95 €

PHOLCO-MEREPRIINE (Novum Pharma)

benzoate, sodium 50 mg/5 ml		
doxylamine, succinate 5 mg/5 ml		
pholcodine 5 mg/5 ml		
sulfogaïacol 48 mg/5 ml		
sirop sol.		
200 ml		9,11 €

TOPLEXIL (Melisana) Ⓢ

benzoate, sodium 33,3 mg/5 ml		
guaïfénésine 33,3 mg/5 ml		
oxoméazine 1,7 mg/5 ml		
paracétamol 33,3 mg/5 ml		
sirop sol.		
150 ml	R/	5,25 €

4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires

4.3.1. ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES

4.3.1.1. Doxapram

Positionnement

– Le doxapram n'a qu'une place très limitée, p.ex. dans l'insuffisance respiratoire postopératoire.

DOPRAM (Eumedica) $\text{\textcircled{D}}$

doxapram, chlorhydrate
sol. inj./perf. i.v. [amp.]
5 x 5 ml 20 mg/1 ml U.H. [41 €]

4.3.1.2. Caféine

Positionnement

– La caféine est utilisée dans l'apnée chez les prématurés et dans l'apnée postopératoire (cette dernière n'est pas mentionnée dans le RCP).

CAFEINE STEROP (Sterop)

caféine
sol. inj./perf. i.v. [amp.]
10 x 25 mg/2 ml U.H. [17 €]
sol. perf. i.v. [amp.]
10 x 250 mg/1 ml R/ 28,29 €

4.3.2. SURFACTANTS

Les surfactants sont utilisés dans l'insuffisance respiratoire des prématurés (maladie des membranes hyalines).

CUROSURF (Chiesi)

surfactant (origine porcine)
susp. instill. endotrach.
1 x 120 mg/1,5 ml U.H. [422 €]
1 x 240 mg/3 ml U.H. [812 €]

4.3.3. MÉDICAMENTS DE LA FIBROSE PULMONAIRE

Le nintédanib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases.

La pirfénidone est un immunosuppresseur avec des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires.

Positionnement

– Un léger ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire (critères spirométriques) a été observé avec ces médicaments, sans effet clairement démontré sur des critères cliniques: mortalité, exacerbations et qualité de vie [voir *Folia de mars 2013* (pirfénidone) et *Folia de janvier 2016* (nintédanib)].

métriques) a été observé avec ces médicaments, sans effet clairement démontré sur des critères cliniques: mortalité, exacerbations et qualité de vie [voir *Folia de mars 2013* (pirfénidone) et *Folia de janvier 2016* (nintédanib)].

Indications (synthèse du RCP)

– Fibrose pulmonaire idiopathique.

Contre-indications

– Grossesse.

– Pirfénidone: aussi insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Nintédanib: diarrhée, élévation des enzymes hépatiques, hémorragies et thrombo-embolies.

– Pirfénidone: troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue, hépatotoxicité et toxicité hématologique.

Grossesse et allaitement

– Le nintédanib et la pirfénidone sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Interactions

– Le nintédanib est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– La pirfénidone est un substrat du CYP1A2, dont l'effet est entre autres réduit par la fumée de cigarette (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); l'arrêt brutal du tabagisme peut ainsi entraîner une augmentation importante des taux plasmatiques de pirfénidone.

ESBRIET (Roche) ∇ $\text{\textcircled{D}}$

pirfénidone
compr. pellic.
252 x 267 mg U.H. [2.466 €]
84 x 801 mg U.H. [2.466 €]
gél.
252 x 267 mg U.H. [2.466 €]
(médicament orphelin)

OFEV (Boehringer Ingelheim) \blacktriangledown

nintédanib (ésilate)
caps. molle
60 x 100 mg U.H. [2.369 €]
60 x 150 mg U.H. [2.369 €]
(médicament orphelin)

5. Système hormonal

- 5.1. Diabète
- 5.2. Pathologie de la thyroïde
- 5.3. Hormones sexuelles
- 5.4. Corticostéroïdes
- 5.5. Hormones hypophysaires et hypothalamiques
- 5.6. Médicaments divers du système hormonal

5.1. Diabète

Ce chapitre reprend les médicaments suivants:

- les insulines
- la metformine
- les sulfamidés hypoglycémiants
- les glinides
- les glitazones
- les incrétinomimétiques (analogues du GLP-1)
- les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)
- les gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)
- l’acarbose
- les associations.

Le glucagon et d’autres mesures utilisées dans la prise en charge de l’hypoglycémie sont repris en 20.1.1.5.

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Prise en charge du diabète de type 2» et Folia de mai 2013.

– Un bon contrôle glycémique ne suffit pas à lui seul à enrayer les complications du diabète. Une prise en charge multifactorielle visant à corriger d’autres facteurs de risque cardio-vasculaires (hypertension, tabagisme, hypercholestérolémie, obésité et sédentarité) et à détecter et traiter rapidement les complications est au moins aussi importante.

– L’hémoglobine glycosylée (HbA1c) est exprimée en pourcentage de l’hémoglobine totale ou en mmol/mol. L’HbA1c semble être un moins bon prédicteur du risque cardio-vasculaire dans le diabète de type 2 que ce qui était admis antérieurement.

– Diabète de type 1

- Dans le diabète de type 1, la production d’insuline est effondrée, et une insulinothérapie intensive s’impose immédiatement, et ce soit par des injections multiples, soit par perfusion sous-cutanée continue au moyen d’une pompe à insuline.

- Un contrôle rigoureux de la glycémie par l’insuline dans le diabète de type 1 diminue le risque de complications microvasculaires (p.ex. rétinopathie) et macrovasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) du diabète à long terme (étude DCCT et étude EDIC). L’utilisation de la surveillance continue de la glycémie (*sensor augmented insulin therapy*) peut avoir une plus-value chez certains groupes de patients.

– Diabète de type 2

- Le diabète de type 2 (plus de 90% des patients diabétiques) associe une diminution de la sécrétion d’insuline par le pancréas et une résistance accrue à l’insuline. Le traitement doit être adapté au fur et à mesure de l’évolution de la maladie. Lorsque le diagnostic est posé précocement, l’étape initiale qui consiste généralement à adapter le style de vie (modification des habitudes alimentaires, perte de poids, activité physique régulière et arrêt du tabagisme) s’avère suffisante. Une perte de poids, même limitée de 5 à 10% et l’activité physique améliorent le contrôle glycémique. L’adaptation du style de vie garde toute son importance, tout au long de l’évolution de la maladie.

- Dans le diabète de type 2, un contrôle strict de la glycémie diminue le risque de certaines complications microvasculaires. L’effet sur les complications macro-

vasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) est moins clair. Ces complications sont de loin la cause principale de mortalité chez les diabétiques et exigent une prise en charge globale axée non seulement sur le contrôle glycémique mais également sur l'hygiène de vie (entre autres l'arrêt du tabagisme), le contrôle de la tension artérielle et des taux lipidiques. Un bénéfice sur des critères d'évaluation macrovasculaires a été démontré avec la metformine. Il existe des données encourageantes avec la canagliflozine, l'empagliflozine et le liraglutide chez des patients avec macroangiopathie existante [voir *Folia de novembre 2015*, *Folia de février 2017*, *Folia d'avril 2017* et *Folia d'août 2017*]. Pour les autres antidiabétiques, les effets à long terme sur la morbidité et la mortalité ne sont pas connus.

- Lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré, la metformine est le premier choix tant chez les patients obèses que chez les patient non obèses. La metformine a un effet favorable démontré sur les complications micro- et macrovasculaires, elle n'entraîne pas de prise de poids, n'est pas associée à un risque significatif d'hypoglycémie et est peu coûteuse.

- En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, un glinide, une gliptine (syn. inhibiteur de la DPP-4) ou une gliflozine (syn. inhibiteur de la SGLT2) sont des alternatives. La pioglitazone peut aussi être utilisée, mais vu ses effets indésirables, ce n'est pas un premier choix.

- En cas de contrôle glycémique insuffisant avec la metformine en monothérapie, il convient d'associer un deuxième antidiabétique: un sulfamidé hypoglycémiant, un glinide, la pioglitazone, une gliptine, une gliflozine, une insuline basale (c.-à-d. une insuline à durée d'action intermédiaire ou un analogue insulinique à longue durée d'action) ou un incrétinomimétique (syn. analogue du GLP-1). Le choix se fera en tenant compte du profil du patient (où la fonction rénale et l'existence ou non d'antécédents cardio-vasculaires sont des éléments importants) et des effets indésirables et des contre-indications propres à chaque antidiabétique, ainsi que de son coût et des critères de remboursement. L'association avec l'acarbose ne se fait que rarement en raison de sa mauvaise tolérance gastro-intestinale. L'association avec la pioglitazone n'est pas un premier choix, étant donné ses effets indésirables.

- Lorsque le contrôle glycémique reste insuffisant sous bithérapie, on peut ajouter un troisième antidiabétique oral, mais le contrôle glycémique sera, à long terme, généralement moins bon que sous insuline ou incrétinomimétique.

- Chez certains patients diabétiques de type 2, lorsque le traitement oral s'avère insuffisant ou contre-indiqué, un traitement par injections d'insuline ou d'un incrétinomimétique devra être instauré. La metformine doit être maintenue le plus longtemps possible dans le traitement afin de réduire les doses d'insuline nécessaires. Les incrétinomimétiques, contrairement à l'insuline, entraînent plutôt une perte de poids et n'induisent que peu de risque d'hypoglycémie; des résultats encourageants concernant des critères d'évaluation cardio-vasculaires ont été rapportés pour le liraglutide chez des patients avec macroangiopathie existante [voir *Folia de février 2017*].

- On ne dispose pas d'études comparatives rigoureuses sur les associations d'antidiabétiques à long terme.

- Un taux d'HbA1c d'environ 53 mmol/mol (7%) est recommandé comme valeur cible dans la plupart des directives; viser un taux inférieur à 48 mmol/mol (6,5%) ne diminue pas davantage le risque d'accidents cardio-vasculaires mais peut au contraire exposer à un risque supplémentaire d'hypoglycémie [voir *Folia de novembre 2010* et *Folia de mai 2013*]. Chez les personnes âgées, les personnes vulnérables, les patients avec un diabète de longue durée (> 10 ans) et les patients présentant d'importantes complications du diabète, on visera un contrôle glycémique moins strict (HbA1c 58 à 64 mmol/mol, c.-à-d. 7,5 à 8%). Chez les patients jeunes et ceux chez qui le diabète a récemment été diagnostiqué et ne présentant pas de comorbidité, le contrôle glycémique sera aussi strict que possible, mais en tenant compte du risque d'hypoglycémie.

- Chez des patients diabétiques de type 2 sélectionnés avec un BMI > 35, une chirurgie bariatrique peut être envisagée. Une intervention de ce type entraîne souvent une rémission (temporaire) du diabète, une réduction du risque cardio-vasculaire et une amélioration de la qualité de vie. La chirurgie bariatrique comporte toutefois des risques à long terme (syndrome de dumping, déficience en vitamines et minéraux, anémie, ostéoporose,...). Un suivi à vie est donc nécessaire.

- En ce qui concerne l'usage des antidiabétiques en période de Ramadan, voir *Folia d'avril 2016*.

Effets indésirables

– Hypoglycémie, surtout avec l'insuline, et dans une moindre mesure avec les sulfamidés hypoglycémifiants et les glinides. Le risque est encore majoré en cas d'insuffisance rénale et en cas d'association de plusieurs médicaments hypoglycémifiants. La répétition de malaises hypoglycémiques graves et surtout de comas hypoglycémiques, peut être responsable de complications cardio-vasculaires et neurologiques graves ou d'accidents.

Grossesse et allaitement

- En ce qui concerne la grossesse et le diabète, voir *Folia de janvier 2009*.
- Diabète existant avant la grossesse
 - Une glycémie mal contrôlée au moment de la conception et dans les premières semaines de la grossesse comporte un risque accru de malformations congénitales. Un mauvais contrôle glycémique plus tard dans la grossesse, est associé à un risque accru de macrosomie et de complications pendant l'accouchement et pendant la période périnatale. Une mise au point préalable par un diabétologue s'avère nécessaire. Il est important de ne débiter une grossesse qu'après plusieurs mois de contrôle glycémique strict.
 - **Les femmes diabétiques de type 2 doivent passer à l'insuline avant la conception, étant donné que les autres antidiabétiques sont déconseillés**, bien que, surtout pour la metformine et dans une moindre mesure pour le glibenclamide, il existe des données rassurantes.
 - Pendant le premier trimestre de la grossesse, le besoin d'insuline diminue généralement et augmente ensuite à nouveau durant les deuxième et troisième trimestres.
- Un diabète gestationnel apparaît durant la deuxième moitié de la grossesse. Chez la plupart de ces patientes, des mesures hygiéno-diététiques sont suffisantes; chez une minorité d'entre elles, il sera nécessaire de recourir à l'insuline.
- L'allaitement est à encourager en raison de ses avantages nutritionnels et immunologiques. La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en période d'allaitement. Pour le glibenclamide et le glipizide, il existe quelques données rassurantes; pour les autres antidiabétiques, on ne dispose pas de données chez la femme.

Interactions

- En cas d'association de plusieurs antidiabétiques: être plus attentif au risque d'hypoglycémie.
- En cas d'association à des corticostéroïdes: perturbation du contrôle glycémique par les antidiabétiques.

5.1.1. INSULINE

Les préparations d'insuline actuellement disponibles sont produites par la technologie recombinante (insuline biosynthétique). Il s'agit des insulines humaines ou d'analogues insuliniques dont la structure est modifiée, notamment pour influencer la durée d'action.

Positionnement

- Voir 5.1.
- Il n'est pas prouvé que les analogues insuliniques entraînent un meilleur contrôle du taux d'HbA1c ou un pronostic à long terme plus favorable que les insulines humaines, mais ils provoquent moins d'hypoglycémies, surtout chez les diabétiques de type 1.
- Le choix de la préparation, la dose et la fréquence des injections doivent être déterminés individuellement et dépendent

de facteurs tels que les caractéristiques du patient, le type de diabète, le risque d'hypoglycémie, le poids corporel, le régime alimentaire, l'activité physique, la prise de certains médicaments, la présence d'autres affections ou une grossesse.

- L'insulinothérapie doit être guidée autant que possible par un autocontrôle de la glycémie et accompagnée d'une éducation intensive sur le diabète.
- Les préparations sont classées en fonction de la vitesse avec laquelle l'effet apparaît et de leur durée d'action. La durée d'action est également influencée par la fonction rénale, les modalités d'injection et l'activité musculaire du membre dans lequel l'insuline est injectée.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 1.

– Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques oraux, de façon permanente ou temporaire, comme en cas d'infection grave, de déséquilibre du diabète par des corticostéroïdes, ou dans des conditions de stress telles que les traumatismes et les interventions chirurgicales.

– Diabète existant avant la grossesse et diabète gravidique.

Effets indésirables

– Hypoglycémie, en fonction de la préparation utilisée et de la voie d'administration.

– Prise de poids.

– Lipo-atrophie ou -hypertrophie au site d'injection, surtout si la technique d'injection est inadéquate.

– Formation d'anticorps: la signification clinique n'est pas claire.

– Hypokaliémie lorsqu'une acidocétose ou un coma hyperosmolaire est corrigé par l'administration d'insuline.

– Rarement: réactions d'hypersensibilité, allant parfois jusqu'au choc anaphylactique.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

Interactions

– Voir 5.1.

– Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs en cas d'association avec des β -bloquants et après la prise d'alcool.

– Risque accru d'insuffisance cardiaque avec la pioglitazone en cas d'association avec l'insuline.

– Risque accru possible d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA, aux sartans et à la phénelzine, un inhibiteur des MAO.

Précautions particulières

– Les hypoglycémies doivent être évitées dans la mesure du possible, entre autres par une information appropriée du patient, des (auto-)contrôles de la glycémie et par une adaptation de la dose d'insuline en fonction des repas, l'activité physique et le degré d'autonomie du patient.

– En cas d'insuffisance rénale, la sensibilité à l'insuline est plus élevée et donc le risque d'hypoglycémie également.

– Pour les insulines contenant de la protamine (donnant une apparence trouble), il faut s'assurer que la suspension d'insuline soit homogène au moment où l'insuline est administrée. L'homogénéisation se fait en remuant le flacon ou le stylo lentement de haut en bas au moins une dizaine de fois;

l'agiter simplement ne suffit pas [voir *Folia de février 2001*].

– Une technique d'injection correcte et la rotation des sites d'injection sont importants.

5.1.1.1. Analogues insulinniques à durée d'action ultrarapide

Ces analogues insulinniques se caractérisent par une action très rapide (après 10 minutes) et une courte durée d'action (2 à 5 heures).

Administration et posologie

– Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée (en injections ou au moyen d'une pompe à insuline), ou parfois par voie intraveineuse (p.ex. dans le traitement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire).

– Ces préparations sont administrées une dizaine de minutes avant le repas. Lorsque la prise de nourriture est imprévisible, il peut être indiqué de ne les injecter qu'en fin de repas.

– La prudence s'impose en présence d'une gastroparésie étant donné le risque accru d'hypoglycémie dû au retard de l'absorption alimentaire combinée à une action rapide de l'insuline.

– L'insuline lispro deux fois plus concentrée (200 U/ml) est destinée aux patients ayant besoin de doses élevées d'insuline. Son utilisation doit être clairement expliquée au patient et/ou à l'infirmier, compte tenu du risque de surdosage accidentel en cas d'administration incorrecte avec une seringue à insuline classique.

APIDRA (Sanofi Belgium)

insuline glulisine (biosynthétique)			
sol. inj. i.v./s.c. [cart.]			
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	37,86 €
sol. inj. i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	24,48 €
sol. inj. i.v./s.c. Solostar [stylo prérempli]			
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	40,91 €

FIASP (Novo Nordisk)

insuline aspart (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. FlexTouch [stylo prérempli]			
10 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	78,75 €
sol. inj./perf. i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	25,43 €

HUMALOG (Eli Lilly)

insuline lispro (biosynthétique)			
sol. inj. i.v./s.c. Cartridge [cart.]			
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	39,51 €
sol. inj. s.c. Kwipen [stylo prérempli]			
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	42,72 €
sol. inj. s.c. Junior Kwipen [stylo prérempli]			
5 x 3 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	42,72 €
sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 U/1 ml	R/a!	○	25,43 €
(i.m.: à déconseiller)			

HUMALOG (Eli Lilly) Ⓢ ∇	
insuline lispro (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. Kwippen [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 200 U/1 ml R/a! ○	78,75 €
NOVORAPID (Novo Nordisk) Ⓢ	
insuline aspart (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. Penfill [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a! ○	39,51 €
sol. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a! ○	42,72 €
sol. inj./perf. i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml R/a! ○	25,43 €
sol. perf. s.c. PumpCart [cart.]	
5 x 1,6 ml 100 U/1 ml R/a! ○	24,12 €

5.1.1.2. Insulines à durée d'action rapide

Ce sont des insulines humaines obtenues par la technologie recombinante. Elles se présentent sous forme de solutions limpides d'insuline cristalline à faible teneur en zinc.

Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée ou parfois par voie intraveineuse (p.ex. dans le traitement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire).
- Ces préparations peuvent être administrées dans un délai allant de quelques minutes à 30 minutes avant le repas.
- En cas d'injection sous-cutanée, l'effet hypoglycémiant commence après 20 à 30 minutes, est maximal après 1 à 4 heures et persiste environ 6 à 8 heures.

ACTRAPID (Novo Nordisk) Ⓢ	
insuline (biosynthétique)	
sol. inj. i.v./s.c. Penfill [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ○	28,45 €
sol. inj. i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml R/a ○	16,13 €

HUMULINE REGULAR (Eli Lilly) Ⓢ	
insuline (biosynthétique)	
sol. inj. i.v./s.c. Cartridge [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ○	33,33 €
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml R/a ○	22,80 €
(i.m.: à déconseiller)	

INSUMAN RAPID (Sanofi Belgium) Ⓢ	
insuline (biosynthétique)	
sol. inj. i.v./s.c. [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ○	33,21 €
sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ○	33,21 €

5.1.1.3. Insulines à durée d'action intermédiaire

Ce sont des insulines humaines produites par la technologie recombinante dont la longue durée d'action est obtenue par fixation à la protamine.

Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent

pas être administrées par voie intraveineuse.

– L'action hypoglycémiant de ces insulines commence 1 à 2 heures après l'injection sous-cutanée et persiste 10 à 20 heures. Une insuline à action rapide peut y être associée.

– Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.

HUMULINE NPH (Eli Lilly) Ⓢ	
insuline isophane (biosynthétique)	
susp. inj. s.c. Cartridge [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ○	33,33 €
susp. inj. i.m./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml R/a ○	22,80 €
(i.m.: à déconseiller)	

INSULATARD (Novo Nordisk) Ⓢ	
insuline isophane (biosynthétique)	
susp. inj. s.c. Penfill [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ○	28,45 €
susp. inj. s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 U/1 ml R/a ○	16,13 €

INSUMAN BASAL (Sanofi Belgium) Ⓢ	
insuline isophane (biosynthétique)	
susp. inj. s.c. [cart.]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ○	29,21 €
susp. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]	
5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a ○	29,21 €

5.1.1.4. Analogues insuliniques à longue durée d'action

La durée d'action de l'insuline détémir est prolongée par une forte liaison à l'albumine, et celle de l'insuline glargine par la formation de micro-précipités sous-cutanés. L'insuline glargine a une durée d'action un peu plus longue que l'insuline détémir.

Administration et posologie

– Ces préparations ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée.

– L'action hypoglycémiant ne commence que 1 heure et demie à 4 heures après l'injection, est maximale après 8 heures et persiste environ 20 à 24 heures. Ces analogues insuliniques donnent lieu à un risque moindre d'hypoglycémie nocturne.

– L'insuline glargine trois fois plus concentrée (300 U/ml) est destinée aux patients ayant besoin de doses élevées d'insuline. Son utilisation doit être clairement expliquée au patient et/ou à l'infirmier, compte tenu du risque de surdosage accidentel en cas d'administration incorrecte avec une seringue à insuline classique.

ABASAGLAR (Eli Lilly) 
 insuline glargine (biosynthétique)
 sol. inj. s.c. Kwikpen [stylo prérempli]
 5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a!  48,34 €

LANTUS (Sanofi Belgium) 
 insuline glargine (biosynthétique)
 sol. inj. s.c. [cart.]
 5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a!  49,85 €
 sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]
 5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a!  49,85 €

LEVEMIR (Novo Nordisk) 
 insuline détémir (biosynthétique)
 sol. inj. s.c. Penfill [cart.]
 5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a!  64,46 €
 sol. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]
 5 x 3 ml 100 U/1 ml R/a!  66,38 €

TOUJEO (Sanofi Belgium) 
 insuline glargine (biosynthétique)
 sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli]
 5 x 1,5 ml 300 U/1 ml R/a!  77,10 €

5.1.1.5. Associations

5.1.1.5.1. Associations d'insulines classiques

Ces mélanges contiennent une insuline classique à durée d'action rapide et une insuline fixée à la protamine.

Administration et posologie

– Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.

– Ces préparations doivent être injectées 20 à 30 minutes avant le repas. L'effet hypoglycémiant débute 20 à 30 minutes après l'injection sous-cutanée, et persiste 10 à 16 heures.

– Deux (voire trois) injections par jour sont généralement nécessaires, mais chez certains patients présentant un diabète de type 2, une seule injection sous-cutanée par jour est suffisante.

– Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.

HUMULINE 30/70 (Eli Lilly) 
 insuline (biosynthétique) 30 U/1 ml
 insuline isophane (biosynthétique) 70 U/1 ml
 susp. inj. s.c. Cartridge [cart.]
 5 x 3 ml R/a  33,33 €
 susp. inj. i.m./s.c. [flac.]
 1 x 10 ml R/a  22,80 €
 (i.m.: à déconseiller)

5.1.1.5.2. Associations avec un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide

Ces mélanges contiennent un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide

et le même analogue fixé à la protamine pour en prolonger la durée d'action.

Administration et posologie

– Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.

– Ces préparations doivent être administrées juste avant le repas. L'effet hypoglycémiant débute environ 10 minutes après l'injection, et persiste 10 à 18 heures.

– Deux (voire trois) injections par jour sont généralement nécessaires, mais chez certains patients présentant un diabète de type 2, une seule injection sous-cutanée par jour est suffisante.

– Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.

HUMALOG MIX 25 (Eli Lilly) 
 insuline lispro (biosynthétique) 25 U/1 ml
 insuline lispro, protamine (biosynthétique)
 75 U/1 ml
 susp. inj. s.c. [cart.]
 5 x 3 ml R/a!  39,51 €
 susp. inj. s.c. Kwikpen [stylo prérempli]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

HUMALOG MIX 50 (Eli Lilly) 
 insuline lispro (biosynthétique) 50 U/1 ml
 insuline lispro, protamine (biosynthétique)
 50 U/1 ml
 susp. inj. s.c. [cart.]
 5 x 3 ml R/a!  39,51 €
 susp. inj. s.c. Kwikpen [stylo prérempli]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

NOVOMIX 30 (Novo Nordisk) 
 insuline aspart (biosynthétique) 30 U/1 ml
 insuline aspart, protamine (biosynthétique)
 70 U/1 ml
 susp. inj. s.c. Penfill [cart.]
 5 x 3 ml R/a!  39,51 €
 susp. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

NOVOMIX 50 (Novo Nordisk) 
 insuline aspart (biosynthétique) 50 U/1 ml
 insuline aspart, protamine (biosynthétique)
 50 U/1 ml
 susp. inj. s.c. Penfill [cart.]
 5 x 3 ml R/a!  39,51 €
 susp. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

NOVOMIX 70 (Novo Nordisk) 
 insuline aspart (biosynthétique) 70 U/1 ml
 insuline aspart, protamine (biosynthétique)
 30 U/1 ml
 susp. inj. s.c. Penfill [cart.]
 5 x 3 ml R/a!  39,51 €
 susp. inj. s.c. FlexPen [stylo prérempli]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

5.1.2. METFORMINE

La metformine augmente la sensibilité périphérique à l'insuline et diminue la

néoglucogénèse hépatique. Elle ne stimule pas la sécrétion insulinoïque endogène.

Positionnement

– Voir 5.1.

– La metformine représente, en complément des mesures hygiéno-diététiques, le traitement de premier choix du diabète de type 2.

– La metformine ne provoque pas d'hypoglycémie, sauf en cas de restriction calorique importante ou de consommation excessive d'alcool. Contrairement à l'insuline, aux sulfamidés hypoglycémisants et aux glitazones, la metformine n'entraîne pas de prise de poids.

– La metformine est certainement à préférer chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).

– La metformine est aussi utilisée dans le syndrome des ovaires polykystiques, avec des résultats contradictoires sur la fertilité, et est aussi proposée, sans beaucoup de preuves, dans l'insulino-résistance sans diabète; ces indications ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2.

Contre-indications

– Voir *Folia de décembre 2008* et *Folia de février 2009*.

– **Grossesse et allaitement** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).

– Acidocétose.

– Insuffisance rénale sévère ou en présence de plusieurs facteurs de risque d'acidose lactique (voir la rubrique «Précautions particulières»).

– Anesthésie générale.

– Examen radiologique avec injection de produits de contraste iodé 24 heures avant la prise.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux: débiter par de faibles doses et prendre le médicament pendant le repas améliore la tolérance gastro-intestinale.

– Rarement: hypoglycémie; acidose lactique, souvent fatale, surtout chez les personnes à risque (voir la rubrique «Précautions particulières»); déficience en vitamine B₁₂ avec possibilité d'anémie pernicieuse en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

– **La grossesse et l'allaitement sont en principe des contre-indications**, bien qu'il existe des données rassurantes [voir *Folia de janvier 2009*] et que la metformine est de plus en plus utilisée lorsque l'insulinothérapie n'est pas possible.

– Chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, la metformine peut être poursuivie pendant le premier trimestre de la grossesse afin de diminuer le risque d'avortement.

Interactions

– Voir 5.1.

– Risque accru d'acidose lactique en cas d'association à des doses élevées d'alcool, des AINS ou des produits de contraste iodés (voir la rubrique «Précautions particulières»).

Précautions particulières

– **La metformine doit être interrompue 24 heures avant une intervention chirurgicale et avant un examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés, et jusqu'à 48 heures après.**

– D'autres situations augmentant le risque d'acidose lactique sont des doses élevées de metformine, un âge avancé, l'insuffisance rénale, l'utilisation d'AINS, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire grave, la déshydratation, l'insuffisance hépatique, la consommation excessive d'alcool [voir *Folia de décembre 2008* et *Folia de février 2009*]. Dans ces situations, une diminution de la dose journalière doit être envisagée. En cas de diminution temporaire de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, la dose de metformine doit être encore diminuée ou temporairement suspendue; en cas de diminution persistante de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, la metformine doit être arrêtée.

– Il faut être particulièrement attentif aux situations de risque mentionnées ci-dessus qui passent souvent inaperçues, chez les personnes âgées.

– Il est recommandé de contrôler régulièrement le taux de vitamine B₁₂ en cas d'utilisation prolongée de la metformine, certainement si le patient présente une anémie ou une neuropathie périphérique.

Administration et posologie

– On débute par de faibles doses qui sont progressivement augmentées.

– La metformine est à prendre pendant ou après le repas.

Posol. 1 à 3 g p.j. en 2 à 3 prises. Pour une clairance de créatinine entre 45 et 60 ml/min: max. 2 g p.j., et pour une clairance de créatinine entre 30 et 45 ml/min: max. 1 g p.j.

GLUCOPHAGE (Merck)

metformine, chlorhydrate compr. pellic.			
60 x 500 mg	R/a	⊖	6,35 €
100 x 850 mg	R/a	⊖	7,85 €

METFORMAX (Menarini)

metformine, chlorhydrate compr. enr. (séc.)			
40 x 850 mg	R/a	⊖	6,38 €
120 x 850 mg	R/a	⊖	8,58 €

METFORMINE MYLAN (Mylan)

metformine, chlorhydrate compr. pellic.			
60 x 500 mg	R/a	⊖	6,32 €
100 x 850 mg	R/a	⊖	7,78 €

METFORMINE SANDOZ (Sandoz)

metformine, chlorhydrate compr. pellic.			
60 x 500 mg	R/a	⊖	6,35 €
compr. pellic. (séc.) 100 x 850 mg	R/a	⊖	7,85 €

5.1.3. SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS

Les sulfamidés hypoglycémiant diminuent la glycémie en stimulant la sécrétion insulinique endogène. Ils sont souvent subdivisés en produits à plus longue durée d'action (glibenclamide, gliclazide à libération modifiée, glimépiride) et en produits à plus courte durée d'action (gliclazide à libération normale, glipizide, gliquidone).

Positionnement

- Voir 5.1.
- Les sulfamidés hypoglycémiant sont une option thérapeutique en cas d'efficacité insuffisante de la metformine ou de contre-indication à celle-ci. On choisira de préférence les préparations à courte durée d'action en raison d'un risque plus faible d'hypoglycémie.
- Les sulfamidés hypoglycémiant diminuent les complications microvasculaires du diabète de type 2 mais pas les complications macrovasculaires.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).
- Acidocétose.
- Allergie aux sulfamidés.
- Combinaison avec des gliquidés.

– Insuffisance hépatique.

– Glibenclamide, gliclazide, glimépiride et glipizide: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout avec les produits à longue durée d'action et chez les personnes âgées.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau et des muqueuses, avec allergie croisée avec les sulfamidés antibactériens, photosensibilisation.
- Rarement: ictère cholestatique, troubles hématologiques.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

– **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications**, bien que, pour le glibenclamide, il existe des données rassurantes [voir *Folia de janvier 2009*].

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs en cas d'association aux β -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru possible d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA, aux sartans et à la phénelzine, un inhibiteur des MAO.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux insulines, gliptines, analogues du GLP-1, gliflozines et aussi aux sulfamidés antibactériens et aux fibrates.
- Glibenclamide: risque accru de toxicité hépatique en cas d'association avec le bosentan.
- Les sulfamidés hypoglycémiant sont des substrats du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro. 6.3.*); leur effet hypoglycémiant peut être renforcé par interaction avec d'autres substrats du CYP2C9 ou avec des inhibiteurs du CYP2C9.

Précautions particulières

- Prudence en cas d'insuffisance rénale, surtout avec les produits à longue durée d'action, étant donné le risque d'hypoglycémie.

Administration et posologie

- On débute par de faibles doses, surtout chez les personnes âgées, et on les augmente progressivement après une à deux semaines si le résultat est insuffisant.
- Les sulfamidés hypoglycémiant à courte durée d'action sont pris 20 à 30 minutes avant le repas afin d'améliorer la réponse précoce de l'insulinosé-

création et de limiter l'hyperglycémie postprandiale; les préparations à longue durée d'action peuvent être prises indépendamment des repas.

Glibenclamide

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise le matin (max. 15 mg p.j. en 2 prises)

DAONIL (Sanofi Belgium) Ω ρ

glibenclamide compr. (séc.) 100 x 5 mg	R/a O	17,13 €
--	-------	---------

DAONIL (PI-Pharma) Ω ρ

glibenclamide compr. (séc.) 100 x 5 mg (importation parallèle)	R/a O	16,71 €
---	-------	---------

Gliclazide

Posol. lib. normale: 40 à 320 mg p.j. en 1 à 2 prises; lib. modifiée: 30 à 120 mg p.j. en 1 prise le matin

GLICLAZIDE MYLAN (Mylan) Ω ρ

gliclazide compr. (séc.) 60 x 80 mg	R/a Θ	8,01 €
compr. lib. modif. Retard 180 x 30 mg	R/a Θ	14,50 €

GLICLAZIDE SANDOZ (Sandoz) Ω ρ

gliclazide compr. lib. modif. 60 x 30 mg	R/a Θ	8,67 €
180 x 30 mg	R/a Θ	14,91 €
compr. lib. modif. (séc.) 90 x 60 mg	R/a Θ	14,71 €
180 x 60 mg	R/a Θ	24,51 €

UNI DIAMICRON (Servier) Ω ρ

gliclazide compr. lib. modif. (séc.) 30 x 60 mg	R/a Θ	8,76 €
90 x 60 mg	R/a Θ	14,71 €

UNI GLICLAZIDE EG (Eurogenerics) Ω ρ

gliclazide compr. lib. modif. (séc.) 30 x 60 mg	R/a Θ	8,76 €
90 x 60 mg	R/a Θ	14,71 €
180 x 60 mg	R/a Θ	24,51 €

Glimépiride

Posol. 1 à 4 mg (max. 6 mg) p.j. en 1 prise le matin

AMARYLLE (Sanofi Belgium) Ω ρ

glimépiride compr. (séc.) 30 x 2 mg	R/a Θ	7,64 €
30 x 3 mg	R/a Θ	9,18 €
30 x 4 mg	R/a Θ	10,73 €

GLIMEPIRIDE EG (Eurogenerics) Ω ρ

glimépiride compr. (séc.) 30 x 2 mg	R/a Θ	7,64 €
60 x 2 mg	R/a Θ	10,67 €
90 x 2 mg	R/a Θ	13,72 €
30 x 3 mg	R/a Θ	9,18 €
60 x 3 mg	R/a Θ	13,73 €
90 x 3 mg	R/a Θ	18,07 €
90 x 4 mg	R/a Θ	22,49 €

GLIMEPIRIDE SANDOZ (Sandoz) Ω ρ

glimépiride compr. (séc.) 120 x 2 mg	R/a Θ	14,48 €
60 x 3 mg	R/a Θ	13,52 €
120 x 3 mg	R/a Θ	19,43 €
60 x 4 mg	R/a Θ	15,92 €
120 x 4 mg	R/a Θ	24,07 €

Glipizide

Posol. 2,5 à 15 mg p.j. en 1 à 2 prises (max. 30 mg p.j. en 2 prises)

GLIBENESE (Pfizer) Ω ρ

glipizide compr. (séc.) 100 x 5 mg	R/a O	16,04 €
--	-------	---------

MINIDIAB (Pfizer) Ω ρ

glipizide compr. (séc.) 90 x 5 mg	R/a O	14,88 €
---	-------	---------

Gliquidone

Posol. 15 à 45 mg (max. 90 mg) p.j. en 1 à 3 prises

GLURENORM (Menarini)

gliquidone compr. (séc.) 40 x 30 mg	R/a O	7,00 €
100 x 30 mg	R/a O	9,30 €

5.1.4. GLINIDES

Les glinides ont une structure différente de celle des sulfamidés hypoglycémisants mais leur mécanisme d'action, la stimulation de la sécrétion d'insuline, est comparable.

Positionnement

– Voir 5.1.

– L'effet du répaglinide apparaît plus rapidement par rapport à celui des sulfamidés hypoglycémisants et sa durée d'action est plus courte. Ceci entraîne parfois un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale, mais la pertinence clinique n'est pas claire.

– Il n'y a pas de données quant à leur effet sur les complications à long terme du diabète.

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance hépatique.
- Acidocétose.

Effets indésirables

- Hypoglycémie.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Rarement: élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs en cas d'association aux β -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru possible d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA, aux sartans et à la phénelzine, un IECA.
- Le répaglinide est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Répaglinide

Posol. 0,5 à 4 mg au début de chaque repas

NOVONORM (Novo Nordisk)

répaglinide compr.			
120 x 0,5 mg	R/a	⊖	11,54 €
120 x 1 mg	R/a	⊖	11,54 €
120 x 2 mg	R/a	⊖	11,54 €

REPAGLINIDE EG (Eurogenerics)

répaglinide compr.			
120 x 0,5 mg	R/a	⊖	11,53 €
270 x 0,5 mg	R/a	⊖	22,90 €
120 x 1 mg	R/a	⊖	11,53 €
270 x 1 mg	R/a	⊖	22,90 €
120 x 2 mg	R/a	⊖	11,53 €
270 x 2 mg	R/a	⊖	22,90 €

5.1.5. GLITAZONES

Les glitazones (syn. thiazolidinediones) diminuent la résistance à l'insuline au niveau musculo-squelettique ainsi que la production hépatique de glucose.

Positionnement

- Voir 5.1.
- La pioglitazone n'a qu'une place limitée en raison des effets indésirables possibles [voir Folia de mai 2013].

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

– La pioglitazone n'est remboursé que sous certaines conditions (voir www.c-bip.be ou www.inami.be).

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance cardiaque ou antécédents.
- Cancer de la vessie ou antécédents.

Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout en association avec d'autres antidiabétiques.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.
- Rétention hydrosodée, avec risque de déclencher ou d'aggraver une insuffisance cardiaque [voir Folia de juin 2004].
- Rarement: troubles de la fonction hépatique.
- Risque accru de fractures [voir Folia de juillet 2008 et Folia d'avril 2009].
- Oedème maculaire.
- Il existe des données contradictoires quant à la possibilité d'un risque légèrement accru de cancer vésical [voir Folia de septembre 2011 et Folia de mai 2013]. Risque accru possible de cancer de la vessie en cas d'association à la dapagliflozine.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en cas d'utilisation concomitante d'insuline ou d'AINS.
- La pioglitazone est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Personnes âgées: compte tenu des risques liés à l'âge (en particulier le cancer de la vessie, les fractures et l'insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement examiné, aussi bien avant que pendant le traitement.
- Chez les patients avec des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque et chez les personnes âgées, la prudence est de rigueur: une instauration progressive du traitement, une adaptation lente de la dose et une surveillance étroite sont recommandées.
- La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante de pioglitazone et d'insuline ou d'AINS (risque accru d'insuffisance cardiaque).

- Il est recommandé de contrôler les enzymes hépatiques au début du traitement et à intervalles réguliers.
- Le dépistage de l'hématurie, dans le cadre de l'analyse urinaire de routine chez le patient diabétique, est indiqué.

Pioglitazone

Posol. 15 à 30 mg p.j. en 1 prise

ACTOS (Takeda)

pioglitazone (chlorhydrate)
compr.

28 x 15 mg	R/a!	O	24,21 €
98 x 15 mg	R/a!	O	57,24 €
28 x 30 mg	R/a!	O	34,58 €
98 x 30 mg	R/a!	O	85,70 €

5.1.6. INCRÉTINOMIMÉTIQUES (ANALOGUES DU GLP-1)

Le dulaglutide, l'exénatide, le liraglutide et le lixisénatide sont des analogues de l'hormone incrépine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); il s'agit d'une hormone intestinale qui assure le contrôle glycémique en ralentissant la vidange gastrique, en diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas, et en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β .

Positionnement

- Voir 5.1.
- Les incrétinomimétiques sont généralement utilisés en association à d'autres médicaments hypoglycémiant. Contrairement à l'insuline, leur utilisation s'accompagne d'une diminution du poids corporel.
- Certains incrétinomimétiques sont administrés une seule fois par semaine au lieu de chaque jour.
- Une étude réalisée chez des patients diabétiques avec macroangiopathie existante a montré, avec le liraglutide après 4 ans, une diminution de la mortalité cardio-vasculaire et un effet limité sur la néphropathie, mais une aggravation de la rétinopathie diabétique. Aucun effet n'a été observé sur le risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux non fatals [voir *Folia de février 2017*].
- Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, l'utilisation d'incrétinomimétiques peut être envisagée chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 en association à d'autres antidiabétiques; le dulaglutide peut également être utilisé en monothérapie.

- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions (voir www.cbip.be ou www.inami.be).
- Le liraglutide (à une dose journalière plus élevée) est aussi indiqué dans le contrôle du poids chez l'adulte (en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique) (voir 20.2.2.).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Gastroparésie diabétique ou autre affection gastro-intestinale sévère.
- Acidocétose.

Effets indésirables

- Réaction au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Hypoglycémie, surtout en association à un sulfamidé hypoglycémiant (ou à une insuline basale).
- Troubles gastro-intestinaux, risque légèrement accru de pancréatite.
- Formation d'anticorps: la signification clinique n'est pas claire.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

- Voir 5.1.
- Ralentissement de la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments.

Précautions particulières

- Une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant ou de l'insuline basale doit être envisagée en cas d'association, pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Administration et posologie

- Les incrétinomimétiques sont administrés à dose fixe par voie sous-cutanée. Les formes à courte durée d'action sont administrées 1 à 2 x par jour, les formes à longue durée d'action 1 x par semaine.

Albiglutide

La spécialité Eperzan® n'est plus commercialisée depuis juillet 2018.

Dulaglutide

Posol. 0,75 à 1,5 mg par semaine en 1 injection

TRULICITY (Eli Lilly) ▼

dulaglutide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
4 x 0,75 mg/0,5 ml R/a! ○ 112,29 €
4 x 1,5 mg/0,5 ml R/a! ○ 112,29 €

Exénatide

Posol. 10 à 20 µg p.j. en 2 injections;
pour lib. prolongée, 2 mg en 1 injection
sous-cutanée 1 x par semaine

BYDUREON (AstraZeneca) ♂♂

exénatide (microsphères)
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) s.c. [stylo prérempli]
4 x 2 mg + 0,65 ml solv. R/a! ○ 98,56 €

BYETTA (AstraZeneca) ♂♂

exénatide
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
60 dos. 5 µg/1 dos. R/a! ○ 104,36 €
60 dos. 10 µg/1 dos. R/a! ○ 104,36 €

Liraglutide

Posol. 0,6 à 1,8 mg p.j. en 1 injection

VICTOZA (Novo Nordisk)

liraglutide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
2 x 18 mg/3 ml R/a! ○ 106,01 €

Lixisénatide

Posol. 10 à 20 µg p.j. en 1 injection

LYXUMIA (Sanofi Belgium) ♂♂

lixisénatide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
1 x 14 dos. 10 µg/1 dos. R/a! ○ 46,56 €
2 x 14 dos. 20 µg/1 dos. R/a! ○ 80,96 €

5.1.7. GLIPTINES (INHIBITEURS DE LA DPP-4)

Les gliptines sont des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), une enzyme responsable de l'inactivation des hormones incrétines *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et *gastric inhibitory polypeptide* (GIP); le GLP-1 et le GIP sont des hormones intestinales qui assurent le contrôle glycémique, en ralentissant la vidange gastrique, en diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas et en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β.

Positionnement

– Voir 5.1.

– Les gliptines n'ont pas d'effet sur le poids corporel. Leur effet sur les complications à long terme du diabète n'est pas connu; des études d'innocuité cardio-vasculaires n'ont pas montré d'augmentation ni de diminution du risque; avec la saxagliptine, il existe des doutes quant à un risque d'insuffisance cardiaque [voir *Folia de novembre 2013*].

– Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, l'utilisation de gliptines peut être envisagée chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.

– Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions (voir www.cbip.be ou www.inami.be).

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance hépatique.
- Acidocétose.

Effets indésirables

- Hypoglycémie en association à un sulfamidé hypoglycémiant.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, douleurs articulaires [voir *Folia de novembre 2015*].
- Rarement: pancréatite.
- Données contradictoires en ce qui concerne la possibilité d'une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque.
- Alogliptine et vildagliptine: aussi rarement troubles hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Interactions

- Voir 5.1.
- La linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine sont des substrats de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.
- Diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, sauf pour la linagliptine qui est métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Administration et posologie

- Les gliptines sont administrées par voie orale.

Alogliptine

Posol. 25 mg p.j. en 1 prise

VIPIDIA (Takeda) 

alogliptine (benzoate) compr. pellic.	
28 x 6,25 mg	R/a! O 41,30 €
98 x 6,25 mg	R/a! O 98,71 €
28 x 12,5 mg	R/a! O 41,30 €
98 x 12,5 mg	R/a! O 98,71 €
28 x 25 mg	R/a! O 51,11 €
98 x 25 mg	R/a! O 129,11 €

Linagliptine

Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

TRAJENTA (Boehringer Ingelheim)

linagliptine compr. pellic.	
30 x 5 mg	R/a! O 44,74 €
100 x 5 mg	R/a! O 131,56 €

Saxagliptine

Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

ONGLYZA (AstraZeneca) 

saxagliptine (chlorhydrate) compr. pellic.	
28 x 2,5 mg	R/a! O 49,37 €
28 x 5 mg	R/a! O 48,56 €
98 x 5 mg	R/a! O 131,58 €

Sitagliptine

Posol. 100 mg p.j. en 1 prise

JANUVIA (MSD) 

sitagliptine (phosphate) compr. pellic.	
28 x 25 mg	R/a! O 26,50 €
98 x 25 mg	R/a! O 76,37 €
28 x 50 mg	R/a! O 26,50 €
98 x 50 mg	R/a! O 76,37 €
28 x 100 mg	R/a! O 45,89 €
98 x 100 mg	R/a! O 141,54 €

Vildagliptine

Posol. 100 mg p.j. en 2 prises

GALVUS (Novartis Pharma) 

vildagliptine compr.	
60 x 50 mg	R/a! O 48,63 €
180 x 50 mg	R/a! O 125,36 €

5.1.8. GLIFLOZINES (INHIBITEURS DU SGLT2)

Les gliflozines sont des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal. Leur effet hypoglycémiant repose sur une diminution de la réabsorption rénale du glucose provoquant ainsi une glycosurie.

Positionnement

– Voir 5.1.

– Les gliflozines entraînent une légère diminution du poids corporel, et sont associées à un faible risque d'hypoglycémie.

– Chez les patients diabétiques avec macroangiopathie existante, des résultats encourageants ont été rapportés avec la canagliflozine et l'empagliflozine sur des critères d'évaluation cardiovasculaires; le bénéfice en valeur absolue n'est pas très important [voir *Folia de février 2017*, *Folia d'avril 2017* et *Folia d'août 2017*].

– Les gliflozines ne sont plus efficaces lorsque la clairance rénale est inférieure à 60 ml/min.

– Il existe des incertitudes quant à leurs effets à long terme sur les os.

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.

– Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions (www.cbip.be ou www.inami.be).

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**

– Acidocétose.

Effets indésirables

– Hypoglycémie, surtout en association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline.

– Troubles gastro-intestinaux, polyurie, dysurie, infections urinaires, candidose génitale, déshydratation, hypotension.

– Risque accru d'acidocétose diabétique de présentation atypique (sans hyperglycémie majeure) [voir *Folia de septembre 2015*].

– Canagliflozine: suspicion d'un risque accru d'amputation au niveau des membres inférieurs [voir *Folia d'août 2017*].

– Dapagliflozine: risque accru possible de cancer de la vessie en cas d'association à la pioglitazone.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

– **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

– Voir 5.1.

– Augmentation de l'effet des thiazides et des diurétiques de l'anse.

– L'empagliflozine est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Les gliflozines sont à éviter en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère en raison du manque d'efficacité.

– La prudence s'impose chez les patients qui présentent un risque de déplétion volémique tels que les patients sous diurétiques ou les personnes âgées.

– En cas d'intervention chirurgicale majeure ou d'hospitalisation pour une maladie grave, il est recommandé d'interrompre temporairement les gliflozines jusqu'à ce que le patient se réalimente en raison du risque de déshydratation, de troubles électrolytiques et d'acidocétose diabétique.

Canagliflozine

Posol. 100 à 300 mg p.j. en 1 prise

INVOKANA (Mundipharma)  

canagliflozine			
compr. pellic.			
30 x 100 mg	R/a!	○	61,12 €
90 x 100 mg	R/a!	○	135,05 €
30 x 300 mg	R/a!	○	87,87 €
90 x 300 mg	R/a!	○	197,96 €

Dapagliflozine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

FORXIGA (AstraZeneca)  

dapagliflozine			
compr. pellic.			
28 x 10 mg	R/a!	○	46,01 €
98 x 10 mg	R/a!	○	141,94 €

Empagliflozine

Posol. 10 à 25 mg p.j. en 1 prise

JARDIANCE (Boehringer Ingelheim)  

empagliflozine			
compr. pellic.			
30 x 10 mg	R/a!	○	49,52 €
100 x 10 mg	R/a!	○	146,84 €
30 x 25 mg	R/a!	○	49,52 €
100 x 25 mg	R/a!	○	146,84 €

5.1.9. ACARBOSE

L'acarbose inhibe les α -glucosidases au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et ralentit ainsi l'absorption des hydrates de carbone, ce qui provoque une atténuation de l'hyperglycémie postprandiale.

Positionnement

– Voir 5.1.

– Vu son efficacité limitée sur le contrôle glycémique et sa mauvaise tolérance, l'acarbose n'est plus que rarement utilisé, et seulement en association à d'autres hypoglycémisants. Il n'est pas remboursé.

Indications (synthèse du RCP)

– Diabète de type 2.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Maladies inflammatoires intestinales, occlusion intestinale.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux (fréquent), augmentation transitoire des enzymes hépatiques avec parfois hépatite.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.

– **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

– Une diminution de l'absorption d'autres médicaments ne peut être exclue.

Précautions particulières

– En cas d'hypoglycémie provoquée par un médicament hypoglycémiant associé à l'acarbose, seule l'administration par voie orale de glucose (p.ex. sucre de raisin; pas le sucre de ménage) corrige l'hypoglycémie.

Posol. 150 à 300 mg p.j. en 3 prises

GLUCOBAY (Bayer) 

acarbose			
compr.			
120 x 50 mg	R/		26,48 €
compr. (séc.)			
60 x 100 mg	R/		19,85 €

5.1.10. ASSOCIATIONS

Le bénéfice possible en termes d'observance du traitement doit être mis en balance avec les possibilités limitées d'adaptation de la dose, et le risque d'effets indésirables.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 5.1.2. (*metformine*), 5.1.7. (*glip-tines*), 5.1.8. (*gliflozines*), 5.1.1. et 5.1.6..

– Pour les associations à base de metformine, l'insuffisance rénale est mentionnée comme contre-indication dans les RCP.

Gliptine + metformine**EUCREAS (Novartis Pharma) **

vildagliptine 50 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
60	R/a! O	51,82 €	
180	R/a! O	129,60 €	
vildagliptine 50 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
60	R/a! O	51,82 €	
180	R/a! O	129,60 €	

Posol. 100 mg (vildagliptine) p.j. en 2 prises

JANUMET (MSD) 

sitagliptine (phosphate) 50 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
56	R/a! O	51,80 €	
196	R/a! O	143,77 €	
sitagliptine (phosphate) 50 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
56	R/a! O	51,80 €	
196	R/a! O	143,77 €	

Posol. 100 mg (sitagliptine) p.j. en 2 prises

JENTADUETO (Boehringer Ingelheim) 

linagliptine 2,5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
60	R/a! O	46,10 €	
180	R/a! O	123,26 €	
linagliptine 2,5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
60	R/a! O	46,10 €	
180	R/a! O	123,26 €	

Posol. 5 mg (linagliptine) p.j. en 2 prises

KOMBOGLYZE (AstraZeneca) 

saxagliptine (chlorhydrate) 2,5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
56	R/a! O	48,56 €	
196	R/a! O	131,58 €	
saxagliptine (chlorhydrate) 2,5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
56	R/a! O	48,56 €	
196	R/a! O	131,58 €	

Posol. 5 mg (saxagliptine) p.j. en 2 prises

VIPDOMET (Takeda) 

alogliptine (benzoate) 12,5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
56	R/a! O	51,11 €	
196	R/a! O	129,11 €	
alogliptine (benzoate) 12,5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
56	R/a! O	51,11 €	
196	R/a! O	129,11 €	

Posol. 25 mg (alogliptine) p.j. en 2 prises

Gliflozine + metformine**SYNJARDY (Boehringer Ingelheim) **

empagliflozine 5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
60	R/a! O	49,52 €	
200	R/a! O	146,84 €	
empagliflozine 5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
60	R/a! O	49,52 €	
200	R/a! O	146,84 €	
empagliflozine 12,5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
60	R/a! O	49,52 €	
200	R/a! O	146,84 €	

empagliflozine 12,5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
60	R/a! O	49,52 €	
200	R/a! O	146,84 €	

Posol. 10 à 25 mg (empagliflozine) p.j. en 2 prises

VOKANAMET (Mundipharma) 

canagliflozine 50 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
60	R/a! O	61,12 €	
180	R/a! O	135,05 €	

canagliflozine 50 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
60	R/a! O	61,12 €	
180	R/a! O	135,05 €	

canagliflozine 150 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
60	R/a! O	87,87 €	
180	R/a! O	197,96 €	

canagliflozine 150 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
60	R/a! O	87,87 €	
180	R/a! O	197,96 €	

Posol. 100 à 300 mg (canagliflozine) p.j. en 2 prises

XIGDUO (AstraZeneca) 

dapagliflozine 5 mg metformine, chlorhydrate 850 mg compr. pellic.			
56	R/a! O	46,01 €	
196	R/a! O	141,94 €	

dapagliflozine 5 mg metformine, chlorhydrate 1 g compr. pellic.			
56	R/a! O	46,01 €	
196	R/a! O	141,94 €	

Posol. 10 mg (dapagliflozine) p.j. en 2 prises

Insuline + incrétinomimétique**SULIQUA (Sanofi-Aventis) **

insuline glargine (biosynthétique) 100 U/1 ml lixisénatide (biosynthétique) 33 µg/1 ml sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli] 5 x 3 ml			
	R/a! O	109,94 €	

insuline glargine (biosynthétique) 100 U/1 ml lixisénatide (biosynthétique) 50 µg/1 ml sol. inj. s.c. Solostar [stylo prérempli] 5 x 3 ml			
	R/a! O	151,74 €	

XULTOPHY (Novo Nordisk) 

insuline dégludec (biosynthétique) 100 U/1 ml liraglutide (biosynthétique) 3,6 mg/1 ml sol. inj. s.c. [stylo prérempli] 5 x 3 ml			
	R/a! O	171,94 €	

5.2. Pathologie de la thyroïde

Ce chapitre reprend:

- les hormones thyroïdiennes
- la thyrotropine alfa
- les antithyroïdiens
- l'iode.

5.2.1. HORMONES THYROÏDIENNES

La lévothyroxine (tétraiodothyronine ou T_4) est partiellement transformée dans le foie et dans d'autres tissus en liothyronine (triiodothyronine ou T_3).

La demi-vie de la T_4 est de 6 à 7 jours, et en cas de prises journalières, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après 6 à 8 semaines; l'effet peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Positionnement

- Le traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie et le traitement freinateur de la TSH dans le goitre sont des indications bien documentées des hormones thyroïdiennes; leur utilisation dans le traitement des nodules bénins est controversée.
- L'utilisation des hormones thyroïdiennes dans l'obésité et dans les cas d'aménorrhée ou de stérilité non liée à des troubles thyroïdiens n'a pas d'intérêt et est dangereuse en raison du risque d'hyperthyroïdie.
- L'administration d'hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique n'a pas d'intérêt avéré. A noter qu'il n'y a pas de données chez la femme enceinte à ce propos [voir *Folia de novembre 2017 et mars 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie.
- Certaines formes de goitre euthyroïdien ou de nodules bénins (traitement freinateur de la TSH).
- Prévention de la formation de nodules dans le lobe thyroïdien restant après thyroïdectomie partielle (traitement freinateur de la TSH).
- Prévention d'une récurrence après thyroïdectomie totale pour carcinome thyroïdien (traitement freinateur de la TSH).
- Maladie de Graves-Basedow, en association à des antithyroïdiens, pour maintenir l'euthyroïdie.

Contre-indications

- Hyperthyroïdie non traitée.

Effets indésirables

– La lévothyroxine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.

- Symptômes d'hyperthyroïdie, surtout en cas de doses trop élevées ou d'augmentation trop rapide de la dose: agitation, anxiété, insomnie, perte de poids, tremblements, hypertension, palpitations et arythmies cardiaques.
- Rarement: diminution de la densité osseuse en cas de traitement prolongé chez la femme ménopausée.

Grossesse

- Dès le début de la grossesse, une augmentation de la dose de lévothyroxine est recommandée chez les femmes présentant une hypothyroïdie (besoin accru d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse; risques pour la mère et l'enfant en cas de sous-dosage). Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne.

Interactions

- Diminution de l'absorption de la T_4 en cas d'association au fer, au calcium, aux antiacides, aux produits à base de soja et aux résines échangeuses d'anions; un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises est indiqué.
- Effet accru des antagonistes de la vitamine K par dégradation accélérée des facteurs de coagulation.
- Diminution des concentrations plasmatiques de T_4 en cas de traitement par des barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, les estrogènes (surtout par voie orale), la rifampicine ou les inhibiteurs de la protéase virale.

Précautions particulières

- En cas d'hypothyroïdie sévère, d'affection cardiaque et chez les patients âgés, la prudence s'impose tout particulièrement: les hormones thyroïdiennes accélèrent le rythme cardiaque et augmentent la consommation d'oxygène du myocarde.

Posologie

- Débuter le traitement par de faibles doses de T_4 (12,5 à 25 μg par jour);

n'augmenter les doses que progressivement, surtout chez les personnes âgées.

– La dose d'entretien habituelle de T₄ chez l'adulte est de 75 à 150 µg par jour. Celle-ci est déterminée en fonction de l'évolution clinique et des taux de TSH ou, en cas d'hypothyroïdie secondaire d'origine hypothalamique ou hypophysaire, de la T₄ libre.

– Une seule prise journalière de T₄ suffit, à prendre à jeun 30 minutes avant le petit-déjeuner, sans autre médicament.

Lévothyroxine

Posol. voir rubrique «Posologie»

EUTHYROX (Merck)

lévothyroxine, sodium			
compr. (séc.)			
84 x 25 µg	R/b O		6,28 €
84 x 50 µg	R/b O		6,78 €
84 x 75 µg	R/b O		7,40 €
84 x 100 µg	R/b O		7,97 €
84 x 125 µg	R/b O		8,75 €
84 x 150 µg	R/b O		9,15 €
84 x 175 µg	R/b O		9,75 €
84 x 200 µg	R/b O		10,13 €

L-THYROXINE (Takeda) ▽

lévothyroxine, sodium			
compr. disp. (séc.)			
112 x 25 µg	R/b O		6,81 €
112 x 50 µg	R/b O		7,46 €
112 x 75 µg	R/b O		8,54 €
112 x 100 µg	R/b O		9,28 €
112 x 125 µg	R/b O		10,08 €
112 x 150 µg	R/b O		10,91 €
112 x 175 µg	R/b O		11,91 €
112 x 200 µg	R/b O		12,29 €

5.2.2. THYROTROPINE ALFA

Positionnement

– La thyrotropine alfa est une hormone thyroïdienne recombinante, utilisée à des fins diagnostiques et thérapeutiques, entre autres en préparation à l'administration d'iode radioactif en cas de carcinome de la thyroïde.

THYROGEN (Sanofi Belgium)

thyrotropine alfa (biosynthétique)			
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]			
2 x 0,9 mg	U.H.		[943 €]

5.2.3. ANTITHYROÏDIENS

Positionnement

– Les thioamides (syn. thiourées) représentent le traitement de base de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Graves-Basedow.

– Les antithyroïdiens n'ont qu'une utilité limitée en cas d'adénome toxique ou de goitre multinodulaire toxique. Ils n'ont pas de place dans la thyroïdite.

– Un β-bloquant, tel le propranolol, peut être indiqué pour atténuer les symptô-

mes d'hyperthyroïdie et éviter les problèmes cardiaques; le propranolol inhibe en outre la conversion de T₄ en T₃.

– Les antithyroïdiens sont aussi utilisés en prévention de l'hyperthyroïdie en cas d'administration de produits de contraste iodés chez des patients qui ont déjà une production accrue d'hormones thyroïdiennes (indication non reprise dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

– Hyperthyroïdie due à la maladie de Graves-Basedow, surtout chez les patients de moins de 40 ans.

– Normalisation de la fonction thyroïdienne avant une thyroïdectomie ou avant l'administration d'iode radioactif pour hyperthyroïdie.

Effets indésirables

– Hypothyroïdie (réversible à l'arrêt du traitement), goitre.

– Rash, prurit, perte de cheveux, troubles gastro-intestinaux.

– Agranulocytose, le plus souvent au cours des trois premiers mois de traitement (réversible mais grave, voir la rubrique «Précautions particulières»).

– Rarement: atteinte hépatique (risque plus élevé avec le propylthiouracile), arthrite, vasculite.

Grossesse et allaitement

– L'hyperthyroïdie représente une menace sérieuse pour l'évolution normale de la grossesse.

– Avec le propylthiouracile et le thiamazol, des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie, goitre) peuvent survenir chez le nouveau-né (rare).

– Avec ces deux antithyroïdiens, un risque légèrement accru de tératogénicité a été décrit, mais ce risque est probablement plus élevé avec le thiamazol. **Le thiamazol est dès lors déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse.** Si un antithyroïdien s'avère nécessaire peu de temps avant la conception et durant le premier trimestre, le propylthiouracile est conseillé.

Le thiamazol est cependant à préférer durant les deuxième et troisième trimestres étant donné le risque plus élevé d'hépatotoxicité chez la mère avec le propylthiouracile.

– **Pendant la grossesse, il est contre-indiqué d'associer la lévothyroxine avec un antithyroïdien.**

Interactions

– Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K consécutive au ralentissement de la métabolisation des facteurs de coagulation.

Précautions particulières

– Etant donné le risque d'agranulocytose, il faut avertir le patient qu'il doit signaler immédiatement tout épisode fébrile ou signe d'infection. Un contrôle hématologique hebdomadaire est nécessaire le premier mois.

– Etant donné le risque d'hypothyroïdie iatrogène et d'hypertrophie de la thyroïde, il convient parfois d'associer des hormones thyroïdiennes.

– Diminuer la dose en cas d'insuffisance hépatique.

– Propylthiouracile: suivre les transaminases.

Posologie

– La posologie ci-dessous est celle du début du traitement. L'hyperthyroïdie sévère peut nécessiter une posologie plus élevée.

– Des doses élevées doivent être données aussi longtemps que les signes d'hyperthyroïdie persistent et que les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes sont élevées.

– Dans la maladie de Graves-Basedow, la dose est progressivement réduite en fonction des paramètres thyroïdiens jusqu'à une dose d'entretien qui est poursuivie pendant 1 à 2 ans; après 3 à 6 semaines, la dose de départ peut généralement être réduite.

Propylthiouracile

Posol. 300 à 600 mg p.j. en 3 prises, ensuite diminuer progressivement

PROPYLTHIOURACILE (Takeda)

propylthiouracile
compr.

60 x 50 mg

R/

8,65 €

Thiamazol

Posol. 30 à 40 mg p.j. en 1 à 3 prises, ensuite diminuer progressivement

STRUMAZOL (Takeda)

thiamazol
compr. (séc.)
100 x 10 mg

R/b O

9,39 €

5.2.4. IODE**Positionnement**

– L'administration d'iode dans l'hyperthyroïdie diminue temporairement la sécrétion hormonale et l'hypervascularisation thyroïdienne; c'est la raison pour laquelle l'iode est parfois utilisé lors d'une crise de thyrotoxicose ou en préparation à une intervention chirurgicale. La solution de Lugol (en magistrale) est composée d'iode et d'iodure de potassium dans l'eau.

– L'iode radioactif est utilisé à faibles doses (microcuries) à des fins diagnostiques, et à des doses élevées (millicuries) dans le traitement de certaines formes d'hyperthyroïdie et de cancer thyroïdien.

– Pour la prévention des effets néfastes de l'iode radioactif sur la thyroïde en cas d'accident nucléaire, les autorités belges mettent des comprimés d'iodure de potassium à disposition des habitants des zones à risque [voir *Folia d'avril 2018*].

Contre-indications

– L'administration d'iode est contre-indiquée lorsqu'un traitement à base d'iode radioactif est prévu dans un délai rapproché.

5.3. Hormones sexuelles

Sont repris dans ce chapitre:

- les estrogènes
- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes
- les progestatifs
- les androgènes et les stéroïdes anabolisants
- les antiandrogènes
- le danazol
- les analogues de la gonadoréline
- les antagonistes de la gonadoréline
- les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone.

Le chapitre 6. reprend les hormones sexuelles utilisées dans le cadre de la contraception (*voir* 6.2.), du traitement des plaintes liées à la ménopause et de la substitution hormonale (*voir* 6.3.), de la procréation assistée (*voir* 6.5.), et de la suppression de la lactation (*voir* 6.8.), de même que les progestatifs (*voir* 6.6.) et les antiprogestatifs (*voir* 6.7.). Les inhibiteurs de l'aromatase sont discutés au point 13.9.2.

5.3.1. ESTROGÈNES

Les estrogènes sont utilisés dans le cadre de la substitution hormonale et du traitement des plaintes liées à la ménopause (*voir* 6.3.), de la contraception (*voir* 6.2.) et en préparation au transfert d'embryon (*voir* 6.5.). Les estrogènes naturels (estradiol, estrone et estriol) subissent, après administration orale, un important effet de premier passage hépatique. Ceci peut être évité par une administration parentérale (vaginale, transdermique ou intramusculaire); des esters à longue durée d'action sont utilisés par voie intramusculaire. L'éthinylestradiol est un dérivé synthétique qui subit un effet de premier passage hépatique moins important; il est principalement utilisé dans les contraceptifs estroprogestatifs (*voir* 6.2.).

5.3.2. MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS AUX ESTROGÈNES

Ces médicaments exercent, suivant les tissus, des effets agonistes ou antagonistes sur les récepteurs aux estrogènes. Le clomifène et le tamoxifène étaient auparavant appelés «antiestrogènes». Le clomifène est repris avec les médicaments utilisés dans le cadre de la procréation assistée (*voir* 6.5.), le bazédoxifène et le raloxifène avec les médicaments contre l'ostéoporose (*voir* 9.5.3.), le tamoxifène et le fulvestrant avec les médicaments antitumoraux (*voir* 13.9.).

5.3.3. PROGESTATIFS

Les progestatifs sont utilisés dans le cadre de la contraception (*voir* 6.2.), de la substitution hormonale (*voir* 6.3.) et dans diverses indications gynécologiques (*voir* 6.6.).

5.3.4. ANDROGÈNES ET STÉROÏDES ANABOLISANTS

Positionnement

- Pour la nandrolone, l'effet anabolisant est plus prononcé que l'effet androgénique. L'utilisation de la nandrolone en cas de cachexie ou en période postopératoire est discutable.
- Il n'y a pas d'arguments pour recommander une supplémentation en testostérone chez des hommes âgés de plus de 65 ans avec un bas taux de testostérone. De plus, il convient de tenir compte de l'augmentation possible du risque cardio-vasculaire avec la testostérone [*voir Folia de juillet 2017*].
- En ce qui concerne la déhydroépiandrosterone (DHEA), non disponible comme spécialité en Belgique, on ne dispose que de données limitées chez les femmes atteintes d'une insuffisance surrénale (maladie d'Addison) ou d'une insuffisance hypophysaire. L'utilisation de DHEA en tant que médicament anti-âge n'est pas indiquée [*voir Folia de février 2008*].

Indications (synthèse du RCP)

- Androgènes
 - Traitement de substitution dans l'hypogonadisme primaire ou secondaire masculin.
 - Hypopituitarisme.

- Retard de croissance et de développement en cas de retard pubertaire.
 - Dysfonction érectile par déficience androgénique.
- Anabolisants (nandrolone)
- Bilan azoté négatif, p.ex. après des maladies débilitantes, des traumatismes, des interventions chirurgicales: indication discutable.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Tumeurs hépatiques ou antécédents, insuffisance hépatique.
- Carcinome de la prostate.

Effets indésirables

- Action virilisante chez la femme et le sujet prépubère, en fonction de la préparation et de la dose utilisées, parfois déjà avec des doses très faibles.
- Augmentation de la libido, priapisme.
- Atrophie testiculaire, anomalies du sperme, gynécomastie.
- Rétention hydrosodée, hypercalcémie, intolérance glucidique, dyslipidémie, troubles hépatiques (rarement avec ictère cholestatique).
- Érythrocytose augmentant la viscosité sanguine, ce qui comporte un risque de complications thromboemboliques, surtout chez les personnes à risque (personnes âgées, les patients souffrant d'apnée du sommeil) et en cas de doses supraphysiologiques.
- Augmentation du volume de la prostate, suspicion d'un effet défavorable sur la progression du cancer de la prostate.
- Fermeture prématurée des cartilages de conjugaison chez l'enfant, avec arrêt de la croissance.
- Avec les formes cutanées: réactions locales (entre autres érythème, prurit) au site d'application et risque de contamination androgénique en cas de contact cutané avec une tierce personne [voir *Folia de juin 2011*].

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

- La prudence s'impose si la rétention hydrosodée constitue un risque.
- Prudence chez les patients présentant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une polycythémie ou une hypertension non contrôlée.

- Lors d'un traitement prolongé, un contrôle sanguin régulier des taux d'hématocrite et de PSA s'impose.

Administration et posologie

- Les androgènes et les stéroïdes anabolisants sont utilisés par voie cutanée (sous forme de gel), par voie intramusculaire sous forme d'esters à action prolongée ou par voie orale. La biodisponibilité après administration par voie orale est faible. Les concentrations systémiques obtenues après administration par voie cutanée sont variables.
- Seule la posologie usuelle de substitution dans l'hypogonadisme est mentionnée ci-dessous.

Mestérolone

PROVIRON (Bayer) Ⓢ

mestérolone compr.		
50 x 25 mg	R/	10,50 €
Posol. 50 à 75 mg p.j. en 2 à 3 prises		

Nandrolone

DECA-DURABOLIN (Aspen) Ⓢ

nandrolone, décanoate sol. inj. i.m. [amp.]		
1 x 25 mg/1 ml	R/	4,72 €
Posol. – (médicament à déconseiller)		

Testostérone

Posol.
- per os: 40 à 120 mg p.j. en 2 prises
- voie transdermique: 20 à 80 mg p.j. en 1 application

ANDROGEL (Besins) Ⓢ

testostérone gel transderm. (pompe doseuse)		
88 g 16,2 mg/1 g	R/	59,81 €
(1,25 g gel = 1 pression = 20,25 mg)		

NEBIDO (Bayer) Ⓢ ▽

testostérone, undécanoate sol. inj. i.m. [flac.]		
1 x 1 g/4 ml	R/	116,20 €
Posol. 1 flacon toutes les 10 à 14 semaines		

SUSTANON 250 (Aspen) Ⓢ

testostérone, décanoate 100 mg/1,1 ml		
testostérone, isocaproate 60 mg/1,1 ml		
testostérone, phénylpropionate 60 mg/1,1 ml		
testostérone, propionate 30 mg/1,1 ml		
sol. inj. i.m. [amp.]		
1 x 1,1 ml	R/b! ○	10,62 €
Posol. 1 amp. toutes les 3 semaines		

TESTARZON (Ferring) Ⓢ

testostérone gel transderm. (pompe doseuse)		
85,5 g 20 mg/1 g	R/	51,16 €
(1,15 g gel = 1 pression = 23 mg)		

TESTOCAPS (MSD) Ⓢ

testostérone, undécanoate
caps. molle
60 x 40 mg R/ 32,42 €

5.3.5. ANTIANDROGÈNES

Le bicalutamide, la cyprotérone, l'enzalutamide et le flutamide sont des antagonistes au niveau des récepteurs aux androgènes. L'abiratérone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes.

L'abiratérone, le bicalutamide, l'enzalutamide et le flutamide sont exclusivement utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et sont discutés avec les médicaments antitumoraux (voir 13.9.3.).

Positionnement

– L'association fixe de cyprotérone + éthinylestradiol est proposée dans les situations suivantes:

- hirsutisme marqué chez les femmes en âge de procréer, après exclusion d'une tumeur androgénosécrétante.
- acné androgénique résistant au traitement chez les femmes en âge de procréer. Il existe peu de preuves que cette association soit plus efficace dans l'acné que les contraceptifs classiques, et le risque thromboembolique est plus élevé qu'avec les contraceptifs de deuxième génération.
- Comme contraceptif, cette association ne peut être envisagée qu'en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire au traitement [voir *Folia de juillet* 2013].

– L'association fixe de cyprotérone + estradiol est utilisée dans le traitement symptomatique des plaintes liées à la ménopause (voir 6.3.4.).

– Les antiandrogènes sont utilisés (généralement en association à un analogue de la gonadoréline) en cas de carcinome prostatique inopérable ou métastasé (voir 13.9.3.).

Indications (synthèse du RCP)

- Cyprotérone
 - Homme: hypersexualité, carcinome prostatique, personnes transgenres.
 - Femme: hyperandrogénisme, plaintes liées à la ménopause (en association à l'estradiol).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Tumeurs malignes (à l'exception du carcinome prostatique); méningiome ou antécédents.
- Insuffisance hépatique.
- Diabète difficile à contrôler.

- Thromboembolie artérielle ou veineuse, ou antécédents.
- Dépression.

Effets indésirables

- Anomalies du sperme, gynécomastie avec parfois galactorrhée, diminution de la libido, bouffées de chaleur.
- Neurasthénie, dépression, céphalées, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.
- Thromboembolie veineuse, surtout en association à l'éthinylestradiol.
- En cas d'utilisation chronique, diminution de la densité osseuse, élévation de la glycémie.
- Rarement: méningiome en cas d'utilisation prolongée ou de doses élevées, tumeurs hépatiques.

Grossesse et allaitement

– **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Interactions

– Cyprotérone: la consommation excessive d'alcool diminue les effets antiandrogéniques exercés en cas d'hypersexualité.

Précautions particulières

– En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaires (taux lipidiques, glycémie).

Cyprotérone**ANDROCUR (Bayer)**

cyprotérone, acétate
compr. (séc.)
45 x 10 mg R/ 20,08 €
50 x 50 mg R/ a! b! ☉ 28,86 €

Cyprotérone + éthinylestradiol**CLAUDIA (Sandoz) ▽**

cyprotérone, acétate 2 mg
éthinylestradiol 0,035 mg
compr. enr.
3 x 21 R/ cx ☉ 13,19 €
6 x 21 R/ cx ☉ 18,85 €

DAPHNE (Mithra) ▽

cyprotérone, acétate 2 mg
éthinylestradiol 0,035 mg
compr. enr.
3 x 21 R/ cx ☉ 13,80 €
6 x 21 R/ cx ☉ 19,77 €
13 x 21 R/ cx ☉ 34,73 €

DAPHNE CONTINU (Mithra) ▽

phase I

cyprotérone, acétate 2 mg
éthinyloestradiol 0,035 mg
compr. enr. (21)

phase II

placebo

compr. (7)

3 x 28 (21+7) R/cx ⊖ 13,80 €

6 x 28 (21+7) R/cx ⊖ 19,77 €

13 x 28 (21+7) R/cx ⊖ 34,73 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

DIANE (Bayer) ▽

cyprotérone, acétate 2 mg
éthinyloestradiol 0,035 mg
compr. enr.

3 x 21 R/ 24,02 €

6 x 21 R/ 26,00 €

ELISAMYLAN (Mylan) ▽

cyprotérone, acétate 2 mg
éthinyloestradiol 0,035 mg
compr. enr.

3 x 21 R/cx ⊖ 13,27 €

6 x 21 R/cx ⊖ 19,91 €

5.3.6. ANALOGUES DE LA GONADORÉLINE

– La gonadoréline, également appelée LHRH, LRH, LRF, ou GnRH, est responsable de la synthèse, du stockage et de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH. La buséreléline, la goséreléline, la leuproréline et la triptoréline sont des analogues synthétiques de la gonadoréline avec des effets agonistes sur les récepteurs LHRH. Ils entraînent une stimulation initiale de la sécrétion des gonadotrophines suivie, en cas d'utilisation chronique, d'une inhibition.

Indications (synthèse du RCP)

- Buséreléline
 - Stimulation ovarienne, en préparation à une FIV.
 - Endométriose et fibromes utérins.
- Goséreléline
 - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
 - Traitement du cancer du sein hormono-dépendant avancé chez les femmes pré- et périménopausées.
 - Suppression ovarienne (en association avec le tamoxifène ou l'exémestane) chez la femme jeune présentant un cancer du sein à haut risque de récidive.
 - Endométriose et fibromes utérins.
- Leuproréline
 - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
- Triptoréline
 - Stimulation ovarienne en préparation à une FIV.
 - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
 - Endométriose et fibromes utérins.
 - Puberté précoce.

- Hypersexualité chez l'homme.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement, saignements vaginaux inexpliqués.
- Buséreléline: aussi tumeurs hormono-dépendantes.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Kystes ovariens suite à une stimulation de la sécrétion des gonadotrophines au début du traitement; en injection pulsatile, ce risque est faible.
- Symptômes d'une carence en estrogènes (bouffées de chaleur, atrophie vaginale).
- En cas d'utilisation chronique: diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture et élévation de la cholestérolémie et de la glycémie.

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaires (taux lipidiques, glycémie).

Buséreléline**SUPREFACT (Sanofi Belgium) Ⓢ**

buséreléline (acétate)

sol. spray nas.

100 dos. 0,1 mg/1 dos. R/a!b! ○ 42,36 €

400 dos. 0,1 mg/1 dos. R/a!b! ○ 147,65 €

Goséreléline**ZOLADEX (AstraZeneca) Ⓢ**

goséreléline (acétate)

implant s.c. [pistolet pour implant]

1 x 3,6 mg R/a!b! ○ 134,84 €

implant s.c. L.A. [pistolet pour implant]

1 x 10,8 mg R/a! ○ 332,53 €

Leuproréline**DEPO-ELIGARD (Astellas) Ⓢ ▽**

leuproréline, acétate

sol. inj. lib. prol. (pdr + solv.) s.c.

1 x 7,5 mg + solv. R/a! ○ [2x ser. préremplie] 94,93 €

1 x 22,5 mg + solv. R/a! ○ 192,52 €

1 x 45 mg + solv. R/a! ○ 375,82 €

Triptoréline

DECAPEPTYL (Ipsen) Ⓢ

triptoréline
susp. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + amp.]
7 x 0,1 mg + 1 ml solv. R/ 42,14 €

triptoréline (acétate)
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. SR
[flac. + amp.]
1 x 3,75 mg + 2 ml solv. R/a!b! Ⓢ 117,93 €

triptoréline (pamoate)
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. SR
[flac. + amp.]
1 x 11,25 mg + 2 ml solv. R/a!b! Ⓢ 274,37 €
1 x 22,5 mg + 2 ml solv. R/a! Ⓢ 496,36 €

GONAPEPTYL (Ferring) Ⓢ

triptoréline (acétate)
sol. inj. s.c. Daily [ser. préremplie]
7 x 0,1 mg/1 ml R/ 42,14 €
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m./s.c. Depot
[2x ser. préremplie]
3 x 3,75 mg + 1 ml solv. R/a!b! Ⓢ 289,68 €

SALVACYL (Ipsen) Ⓢ

triptoréline (embonate)
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. [flac. + amp.]
1 x 11,25 mg + 2 ml solv. R/a! Ⓢ 282,17 €

5.3.7. ANTAGONISTES DE LA GONADORÉLINE

Les antagonistes de la gonadoréline inhibent la sécrétion des gonadotrophines sans stimulation initiale.

Indications (synthèse du RCP)

- Dégarélix: cancer prostatique hormono-dépendant avancé.
- Cétrorélix et ganirélix: dans le cadre de la procréation assistée (voir 6.5.).

Contre-indications

- Insuffisance hépatique.
- **Grossesse et allaitement.**
- Ganirélix: insuffisance rénale.
- Cétrorélix: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Bouffées de chaleur, prise de poids, troubles de la libido.
- Dégarélix en cas d'utilisation chronique: diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie et problèmes cardio-vasculaires.

Grossesse et allaitement

– **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

Précautions particulières

– En cas de traitement prolongé, il convient de suivre les facteurs de risque

cardio-vasculaires (taux lipidiques, glycémie).

Cétrorélix

CETROTIDE (Merck) Ⓢ

cétrorélix (acétate)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 x 0,25 mg + 1 ml solv. R/ 53,55 €
7 x 0,25 mg + 1 ml solv. R/ 259,49 €

Dégarélix

FIRMAGON (Ferring) ▽

dégarélix (acétate)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 x 80 mg + 4 ml solv. R/a! Ⓢ 141,82 €
2 x 120 mg + 3 ml solv. R/a! Ⓢ 250,58 €

Ganirélix

ORGALUTRAN (MSD) Ⓢ

ganirélix
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,25 mg/0,5 ml R/ 50,34 €
5 x 0,25 mg/0,5 ml R/ 210,85 €

5.3.8. MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS DE LA PROGESTÉRONNE

L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestéronne. Pour l'usage dans la contraception d'urgence, voir 6.2.4.

Positionnement

– Voir *Folia de janvier 2019*.

Indications (synthèse du RCP)

– Fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer : traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères en cas de contre-indication à un traitement chirurgical ou traitement préopératoire (pour un cycle de traitement de maximum 3 mois).

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Saignements vaginaux inexplicables; cancer de l'utérus, de l'ovaire, du col utérin et du sein.
- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Dysménorrhée, épaissement de l'endomètre, gonflement douloureux des seins.
- Des cas d'insuffisance hépatique et d'atteinte hépatique grave pouvant mener à une transplantation ont été rapportés [voir *Folia de janvier 2019*].

Grossesse et allaitement

– L'ulipristal est contre-indiqué pendant la grossesse.

Interactions

– L'ulipristal est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– La durée du traitement ne peut pas dépasser 4 séquences de trois mois avec une interruption de minimum 2 cycles menstruels entre les séquences de traitement.

– Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant, pendant et 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

– En cas de traitements séquentiels répétés, une échographie annuelle de l'endomètre est recommandée. Celle-ci doit être réalisée pendant une période sans traitement, après le retour des règles.

– Étant donné les incertitudes quant à son innocuité à long terme, la durée du traitement de fibromes ne doit pas dépasser 3 mois.

ESMYA (Gedeon Richter) ▽ 010

ulipristal, acétate

compr.

84 x 5 mg

R/b! ○ 367,53 €

5.4. Corticostéroïdes

Ce chapitre reprend les corticostéroïdes administrés par voie systémique ou *in situ* (p.ex. par voie intra-articulaire). Les corticostéroïdes utilisés dans les affections inflammatoires de l'intestin sont repris dans le chapitre 3.7.1., les corticostéroïdes inhalés sont repris dans le chapitre 4. *Système respiratoire*, les préparations à usage dermatologique dans le chapitre 15. *Dermatologie*, les préparations à usage ophtalmologique dans le chapitre 16. *Ophtalmologie* et les préparations à usage ORL dans le chapitre 17. *Oto-Rhino-Laryngologie*.

Positionnement

- Les indications des corticostéroïdes sont vastes, mais dans la plupart des cas, les corticostéroïdes ne représentent qu'un aspect de la prise en charge.
- Compte tenu des nombreux effets indésirables possibles, on utilise si possible de faibles doses pendant une courte période, ou des préparations locales ou inhalées.
- Les corticostéroïdes disponibles diffèrent entre eux par leur activité par unité de poids, leur effet minéralocorticoïde et leur durée d'action (*voir la rubrique «Posologie»*).
- Les corticostéroïdes exercent de manière plus ou moins prononcée des effets glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. L'activité minéralocorticoïde de l'hydrocortisone est prononcée; celle de la prednisolone et de la prednisone est plus faible, et celle des autres produits synthétiques est encore moindre. Un effet minéralocorticoïde est souhaitable en cas de traitement de substitution dans l'insuffisance surrénale. Dans le Répertoire, le terme «corticostéroïdes» est systématiquement utilisé, même lorsqu'il s'agit d'un médicament ayant principalement un effet glucocorticoïde.
- La durée d'action des corticostéroïdes de synthèse est plus longue que celle de l'hydrocortisone.
- La dexaméthasone est indiquée pour inhiber la sécrétion cortico-surrénale à des fins diagnostiques et dans le syndrome adrénogénital chez l'adulte. Il n'y a plus de spécialité à base de dexaméthasone à usage oral, mais elle peut être prescrite en magistrale.

Indications (synthèse du RCP)

- Substitution en cas d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire: hydrocortisone; dans l'insuffisance surrénale primaire, on y associe souvent un minéralocorticoïde.
- Affections auto-immunes ou inflammatoires en rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie, néphrologie.
- Asthme bronchique sévère, faux croup.
- Réactions allergiques aiguës: maladie sérique, œdème angioneurotique, choc anaphylactique.
- Traitement adjuvant en oncologie.
- Immunosuppression après transplantation.
- Traitement adjuvant en cas d'infections pouvant être fatales et de septicémie.

Contre-indications

- Infections systémiques non traitées (tuberculose et autres infections bactériennes; infections virales (p.ex. herpès), parasitaires ou mycosiques), sauf comme traitement adjuvant en cas d'infection menaçant le pronostic vital.

Effets indésirables

- Les effets indésirables dépendent de la voie d'administration, de la dose et de la durée du traitement, et varient d'un patient à l'autre.
- En cas d'administration systémique, les effets indésirables sont fréquents et parfois graves, surtout quand les doses physiologiques journalières (20 à 30 mg d'hydrocortisone ou l'équivalent) sont dépassées de façon prolongée.
- Rétention hydrosodée, parfois responsable d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque congestive; la gravité de ces effets dépend de l'activité minéralocorticoïde de la substance utilisée (*voir la rubrique «Positionnement»*), perte de potassium avec faiblesse musculaire et arythmies.
- Syndrome de Cushing avec prise de poids, faciès lunaire, acné, atrophie et fragilité cutanées, vergetures et atrophie musculaire.

- Euphorie, agitation, insomnie, réactions psychotiques, dépression.
- Myopathie, surtout chez les enfants et les personnes âgées, et en cas de doses élevées.
- Hyperglycémie, avec parfois apparition d'un diabète ou augmentation du besoin en insuline.
- Résistance amoindrie aux infections et plus spécialement aux infections à *Mycobacterium tuberculosis*, à *Candida albicans* et aux infections virales; en outre, les symptômes cliniques de l'infection peuvent être masqués.
- Ostéoporose avec fractures éventuelles, surtout en cas de traitement prolongé avec des doses journalières équivalentes à au moins 7,5 mg de prednisolone; la perte osseuse est la plus importante pendant les six premiers mois du traitement [voir la Fiche de transparence «Traitement médicamenteux de l'ostéoporose» et Folia de février 2008].
- Cataracte, glaucome [voir Folia d'avril 2006].
- Insuffisance surrénale secondaire pouvant se manifester à l'arrêt du traitement mais parfois aussi des mois plus tard, dans une situation de stress (infection, traumatisme ou chirurgie). L'insuffisance est généralement réversible mais elle peut persister pendant plusieurs mois.
- Arrêt de la croissance staturale en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant.
- Rarement: ostéonécrose aseptique, notamment au niveau de la tête fémorale, ruptures des tendons.
- Injection intra-articulaire: lésions articulaires et contamination bactérienne.

Grossesse et allaitement

- **Suspicion d'une tératogénicité (fente labiale et palatine), surtout en cas de doses élevées.**
- **Retard de croissance intra-utérin en cas d'utilisation prolongée, surtout à doses élevées.**
- **Insuffisance surrénale chez le nouveau-né dont la mère a été traitée pendant la grossesse par des doses élevées de corticostéroïdes.**
- Chez les femmes présentant une insuffisance surrénale ou une hyperplasie congénitale des surrénales, le traitement existant par des corticostéroïdes doit certainement être poursuivi pendant la grossesse.
- En cas de risque d'accouchement prématuré, des corticostéroïdes sont instaurés pour stimuler la maturation pulmonaire chez le fœtus.

Interactions

- Risque accru de rupture tendineuse due aux quinolones.
- Risque accru d'ulcérations gastro-intestinales dues aux AINS.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K en cas d'association à des corticostéroïdes, surtout de méthylprednisolone, de prednisone et de dexaméthasone.
- Perturbation du contrôle glycémique obtenu par les antidiabétiques.
- Augmentation du risque d'hypokaliémie en cas d'association à d'autres médicaments provoquant une hypokaliémie (p.ex. diurétique augmentant la perte de potassium).
- Les corticostéroïdes (sauf la béclo méthasone) sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec p.ex. risque accru d'effets systémiques en cas d'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 [voir Folia de décembre 2013].

Précautions particulières

- Etant donné les effets indésirables des corticostéroïdes, les doses doivent être les plus faibles possible et la durée de traitement la plus courte possible.
- La prudence s'impose surtout chez les patients atteints de diabète, d'ostéoporose, d'une hypertension sévère, d'insuffisance cardiaque et d'antécédents psychiatriques.
- Après un traitement prolongé par des corticostéroïdes (surtout à doses élevées), il est indispensable de réduire progressivement la dose; en cas de stress ou d'intervention chirurgicale, la reprise de corticostéroïdes ou une augmentation temporaire de la dose s'impose.
- Etant donné que les corticostéroïdes augmentent le risque d'infections, il est recommandé de vacciner, p.ex. contre l'influenza, les patients à risque. Les vaccins vivants sont toutefois contre-indiqués chez les patients traités avec des corticostéroïdes.

– Des effets indésirables systémiques sont fréquents en cas d'utilisations répétées *in situ* (p.ex. intra-articulaires) et peuvent également survenir en cas d'application prolongée de doses élevées de corticostéroïdes au niveau de la peau ou des muqueuses, et en cas d'inhalation (voir 4.1., 15. Dermatologie, 16. Ophtalmologie et 17. Oto-Rhino-Laryngologie).

Posologie

– La posologie des corticostéroïdes diffère d'une indication à l'autre. En fonction de l'évolution, la dose est diminuée progressivement jusqu'à la plus faible dose possible.

– Pour le traitement de substitution, on donne généralement 15 à 25 mg d'hydrocortisone par jour en 2 à 3 prises; dans les situations de stress, des doses plus élevées sont indiquées.

– Pour obtenir un effet immunosuppresseur, on utilise des doses élevées, jusqu'à 40 à 60 mg par jour. On essaiera de diminuer le plus vite possible la dose pour aboutir à la dose d'entretien la plus faible possible.

– Lorsqu'on veut obtenir un effet anti-inflammatoire, on commence souvent avec une dose de 10 à 20 mg de prednisolone ou de méthylprednisolone (ou l'équivalent) par jour. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la dose initiale est plus faible: 5 à 10 mg de prednisolone (ou l'équivalent) par jour.

– L'activité anti-inflammatoire de 20 mg d'hydrocortisone par voie systémique est à peu près équivalente à celle obtenue avec

- 5 mg de prednisone ou de prednisolone
- 4 mg de méthylprednisolone ou de triamcinolone
- 0,75 mg de bétaméthasone ou de dexaméthasone.

– Dans la mesure du possible, la dose journalière est prise en une fois, sauf dans le cadre d'une substitution. La plupart des préparations sont prises le matin, ce qui respecte mieux le rythme circadien de la cortisolémie et provoque ainsi une inhibition moins marquée de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

– L'administration un jour sur deux («*alternate-day therapy*») diminue le risque d'insuffisance surrénale et de problèmes de croissance chez l'enfant; dans certaines affections nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes, on perd cependant, avec un tel schéma, l'effet voulu le jour où le corticostéroïde n'est pas administré.

– Les préparations injectables sont généralement destinées à être administrées selon une voie d'administration déterminée, p.ex. intraveineuse, intramusculaire, intra-articulaire. Il est indispensable de respecter scrupuleusement la voie d'administration indiquée.

– Certaines préparations à usage intramusculaire sont des préparations dépôt (mentionné au niveau de la spécialité comme «libération prolongée»); la posologie de ces préparations n'est pas établie. La place exacte des préparations dépôt est souvent controversée (certainement dans des indications comme le rhume des foins ou l'allergie au soleil).

5.4.1. BÉCLOMÉTASONE

La béclométazone est utilisée par voie orale dans la colite ulcéreuse (voir 3.7.), en inhalation dans le bronchospasme (voir 4.1.) et par voie nasale dans la rhinite allergique (voir 17.3.2.3.).

CELESTONE (MSD) Ⓣ

bétaméthasone			
gts sol.			
30 ml	0,5 mg/1 ml	R/b O	6,69 €
bétaméthasone, acétate 3 mg/1 ml			
bétaméthasone, phosphate sodique 4 mg/1 ml			
susp. inj. lib. prol. i.m./i.derm./i.artic./i.lés./i.burs./			
p.artic. Chronodose [flac.]			
1 x 1 ml		R/b O	8,12 €

5.4.2. BÉTAMÉTHASONE

BETNESOL (Sigma-tau) Ⓣ

bétaméthasone, phosphate sodique			
compr. sol.			
30 x 0,5 mg		R/b O	6,33 €
sol. inj./perf. i.m./i.v./i.artic./i.burs./s.conj. [amp.]			
6 x 5,3 mg/1 ml		R/b O	10,83 €

DIPROPHOS (MSD) Ⓣ

bétaméthasone (dipropionate) 5 mg/1 ml			
bétaméthasone (phosphate sodique) 2 mg/1 ml			
susp. inj. lib. prol. i.m./i.derm./i.artic./i.lés./i.burs./			
p.artic. [amp.]			
1 x 1 ml		R/b O	8,16 €
susp. inj. lib. prol. i.m./i.derm./i.artic./i.lés./i.burs./			
p.artic. [ser. préremplie]			
1 x 1 ml		R/b O	8,16 €
bétaméthasone (dipropionate) 10 mg/2 ml			
bétaméthasone (phosphate sodique) 4 mg/2 ml			
susp. inj. lib. prol. i.m./i.derm./i.artic./i.lés./i.burs./			
p.artic. [amp.]			
1 x 2 ml		R/b O	10,21 €

5.4.3. BUDÉSONIDE

Le budésonide est utilisé par voie orale ou rectale dans des affections inflammatoires de l'intestin (voir 3.7.), en inhalation dans le bronchospasme (voir 4.1.) et par voie nasale dans la rhinite allergique (voir 17.3.).

5.4.4. DEXAMÉTHASONE

AACIDEXAM (Aspen) Ⓢ

dexaméthasone, phosphate sodique
sol. inj./instill. i.m./i.v./i.artic./i.burs./rect. [amp.]
1 x 5 mg/1 ml R/b O 6,23 €

5.4.5. HYDROCORTISONE

L'hydrocortisone (cortisol), le corticostéroïde endogène, exerce une activité minéralocorticoïde manifeste, et est surtout indiquée dans le traitement de substitution de l'insuffisance surrénale.

HYDROCORTISONE (BePharBel) Ⓢ

hydrocortisone
compr. (séc.)
20 x 20 mg R/b O 10,63 €

SOLU-CORTEF (Pfizer) Ⓢ

hydrocortisone (succinate sodique)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. [flac.]
1 x 100 mg + 2 ml solv. R/b O 7,14 €
1 x 250 mg + 2 ml solv. R/b O 10,08 €
1 x 500 mg + 4 ml solv. U.H. [8 €]

5.4.6. MÉTHYLPREDNISOLONE

DEPO-MEDROL (Pfizer) Ⓢ

méthylprednisolone, acétate
susp. inj./instill. lib. prol. i.m./i.artic./i.lés./i.burs./
p.artic./rect. [flac.]
1 x 40 mg/1 ml R/b O 9,69 €
3 x 40 mg/1 ml R/b O 18,37 €
1 x 80 mg/2 ml R/b O 14,32 €
1 x 200 mg/5 ml R/b O 23,81 €
susp. inj./instill. lib. prol. i.m./i.artic./i.lés./i.burs./
p.artic./rect. [ser. préremplie]
1 x 40 mg/1 ml R/b O 9,69 €
3 x 40 mg/1 ml R/b O 18,37 €
1 x 80 mg/2 ml R/b O 14,32 €

DEPO-MEDROL + LIDOCAINE (Pfizer) Ⓢ

méthylprednisolone, acétate 40 mg/1 ml
lidocaïne, chlorhydrate 10 mg/2 ml
susp. inj. lib. prol. i.artic./i.lés./i.burs./p.artic. [flac.]
1 R/b O 9,82 €
3 R/b O 18,72 €
méthylprednisolone, acétate 80 mg/2 ml
lidocaïne, chlorhydrate 20 mg/2 ml
40 + 10 mg / 1 ml susp. inj. lib. prol. i.artic./
i.lés./i.burs./p.artic. [flac., 40 mg/1 ml]
1 R/b O 14,56 €

MEDROL (Pfizer) Ⓢ

méthylprednisolone
compr. (séc. en 4)
30 x 4 mg R/b O 7,77 €
compr. (séc. en 4) PAK
21 x 4 mg R/b O 7,03 €
compr. (séc.) A
14 x 16 mg R/b O 10,34 €
50 x 16 mg R/b O 21,06 €
compr. (séc. en 4)
20 x 32 mg R/a ⊖ 16,80 €

MEDROL (Impexeca) Ⓢ

méthylprednisolone
compr. (séc.) A
50 x 16 mg R/b O 19,43 €
compr. (séc. en 4)
20 x 32 mg R/a ⊖ 16,80 €
(importation parallèle)

SOLU-MEDROL (Pfizer) Ⓢ

méthylprednisolone (succinate sodique)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. SAB
[flac., Act-O-Vial]
1 x 40 mg + 1 ml solv. R/b O 9,22 €
(contient: lactose)
3 x 40 mg + 1 ml solv. R/b O 16,57 €
(contient: lactose)
1 x 125 mg + 2 ml solv. R/b O 15,74 €
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. SAB
[flac. + amp.]
1 x 40 mg + 1 ml solv. R/b O 9,22 €
(contient: lactose)
3 x 40 mg + 1 ml solv. R/b O 16,57 €
(contient: lactose)
1 x 125 mg + 2 ml solv. R/b O 15,74 €
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. [2x flac.]
1 x 500 mg + 8 ml solv. R/b O 38,99 €
1 x 1 g + 16 ml solv. R/b O 60,92 €

5.4.7. PREDNISONE ET PREDNISOLONE

La prednisone est métabolisée par le foie en prednisolone; celle-ci convient mieux en cas d'insuffisance hépatique. Il n'existe actuellement pas de spécialité à base de prednisone ou de prednisolone en Belgique; la prednisone et la prednisolone peuvent toutefois être prescrites en magistrale.

La spécialité Lodotra® a été retirée du marché en octobre 2017.

5.4.8. TRIAMCINOLONE

ALBICORT (Sanofi Belgium) Ⓢ

triamcinolone, acétonide
susp. inj. lib. prol. i.derm./i.artic. [flac.]
1 x 5 ml 10 mg/1 ml R/b O 10,03 €

KENACORT A (Bristol-Myers Squibb) Ⓢ

triamcinolone, acétonide
susp. inj. lib. prol. i.derm./i.artic. [flac.]
1 x 5 ml 10 mg/1 ml R/b O 9,41 €

5.5. Hormones hypophysaires et hypothalamiques

Les gonadotrophines et l'oxytocine sont discutées dans le chapitre 6. *Gynécologie-obstétrique*.

5.5.1. TÉTROCOSACTIDE

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) n'existe plus sous forme de spécialité et est remplacée par le tétracosactide, un polypeptide de synthèse, qui est utilisé surtout à des fins diagnostiques.

Contre-indications

– Celles des corticostéroïdes (*voir* 5.4.).

Effets indésirables

– En cas d'administrations répétées: dans l'ensemble, ceux des corticostéroïdes, y compris l'activité minéralocorticoïde (*voir* 5.4.).

SYNACTHEN (Sigma-tau) Ⓢ

tétracosactide (hexa-acétate)			
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]			
1 x 0,25 mg/1 ml	R/		8,04 €
susp. inj. lib. prol. i.m. Depot [flac.]			
1 x 1 mg/1 ml	R/		10,07 €

5.5.2. ANALOGUES DE LA VASOPRESSINE

L'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) elle-même n'est pas disponible. La desmopressine et la terlipressine, deux polypeptides de synthèse, analogues de la vasopressine, sont disponibles en spécialités.

Positionnement

– La desmopressine est utilisée dans l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de 7 à 8 ans, après exclusion de toute atteinte organique. Les effets indésirables graves possibles (entre autres l'hyponatrémie prononcée avec convulsions) doivent être pris en compte [*voir Folia de mai 2005, Folia de janvier 2006, Folia de juillet 2007 et Folia de juillet 2009*].

– La plus grande prudence s'impose également lors de l'utilisation de la desmopressine dans la nycturie chez l'adulte. Chez les personnes âgées, un tel traitement n'est pas recommandé en raison du risque d'hyponatrémie grave et de vertiges.

Indications (synthèse du RCP)

– Desmopressine

- Diabète insipide d'origine centrale.

- Enurésie nocturne chez les enfants de 7 à 8 ans après exclusion de toute atteinte organique.

- Formes mineures d'hémophilie A, maladie de von Willebrand ou dysfonctionnement plaquettaire, et prévention et contrôle des saignements, p.ex. en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire.

- Nycturie par polyurie nocturne idiopathique chez l'adulte.

– Terlipressine: hémorragie par rupture de varices oesophagiennes.

Contre-indications

– Administration de desmopressine par voie nasale dans l'énurésie nocturne en raison du risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie [*voir Folia de juillet 2009*].

– Desmopressine: insuffisance cardiaque, traitement concomitant avec des diurétiques, insuffisance rénale.

– Terlipressine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

– Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux.

– Hémodilution et hyponatrémie (avec convulsions), surtout en cas de doses élevées.

– Terlipressine: aussi allongement de l'intervalle QT (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro. 6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

– Contractions utérines et vasoconstriction au niveau des vaisseaux placentaires.

Interactions

– Rétention hydrique et hyponatrémie en cas d'association à d'autres médicaments pouvant mener à une rétention hydrique et à une hyponatrémie (p.ex. AINS, ISRS, carbamazépine).

– Terlipressine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro. 6.2.2.*).

Précautions particulières

– Contrairement à la vasopressine, la desmopressine et la terlipressine n'ont pratiquement pas d'action hypertensive. Toutefois, une certaine vasoconstriction peut se manifester et la prudence s'impose en cas d'hypertension grave, de maladie coronarienne et de grossesse.

Desmopressine**DESMOPRESSINE FERRING (Ferring) Ⓣ**

desmopressine, acétate
compr. (séc.)
15 x 0,2 mg R/ 19,72 €
100 x 0,2 mg R/a!b! ⊕ 72,21 €

Posol.

- énurésie chez l'enfant: 0,2 à 0,4 mg p.j. le soir
- nycturie chez l'adulte: 0,1 à 0,4 mg le soir

DESMOPRESSINE TEVA (Teva) Ⓣ

desmopressine, acétate
compr. (séc.)
15 x 0,2 mg R/ 18,40 €
100 x 0,2 mg R/a!b! ⊕ 61,33 €

Posol.

- énurésie chez l'enfant: 0,2 à 0,4 mg p.j. le soir
- nycturie chez l'adulte: 0,1 à 0,4 mg le soir

MINIRIN (Ferring) Ⓣ

desmopressine
lyophilisat subling. Melt
30 x 60 µg R/ 31,41 €
30 x 120 µg R/ 49,43 €
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]
10 x 4 µg/1 ml R/a ⊙ 30,75 €
gts sol. nas.
2,5 ml 100 µg/1 ml R/a! ⊙ 20,48 €
sol. spray nas.
25 dos. 10 µg/1 dos. R/a! ⊙ 20,25 €

Posol.

- énurésie chez l'enfant et l'adulte: *per os*: 120 à 240 µg p.j. le soir
- nycturie chez l'adulte: *per os*: 60 à 240 µg p.j. le soir

NOCDURNA (Ferring) Ⓣ

desmopressine (acétate)
lyophilisat subling.
30 x 25 µg R/ 31,41 €
30 x 50 µg R/ 31,41 €

Posol. nycturie chez l'adulte: 25 à 50 µg p.j. le soir

OCTOSTIM (Ferring) Ⓣ

desmopressine, acétate
sol. spray nas.
25 dos. 150 µg/1 dos. R/b! ⊙ 252,38 €
(uniquement pour le contrôle et la prophylaxie des hémorragies)

Terlipressine**GLYPRESSIN (Ferring) Ⓣ**

terlipressine, acétate
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]
5 x 1 mg + 5 ml solv. U.H. [77 €]

5.5.3. HORMONE DE CROISSANCE (SOMATROPINE)**Positionnement**

– Voir *Folia de juin 2003* et *Folia de novembre 2008*.

Indications (synthèse du RCP)

– Enfant: retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance, à une insuffisance rénale chronique, au syndrome de Turner ou au syndrome de Prader-Willi.

– Adulte: déficit sévère en hormone de croissance dans le contexte d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire avérée.

Contre-indications

– Tumeurs malignes.
– Transplantation rénale.
– En cas d'usage pour stimuler la croissance: ne pas utiliser chez les enfants avec cartilages de croissance soudés.
– En cas d'usage en présence du syndrome de Prader-Willi: ne pas utiliser en cas d'obésité sévère ou affection respiratoire sévère.

Effets indésirables

– Réactions au site d'injection.
– Oedème, douleurs musculaires et articulaires, céphalées.
– Résistance à l'insuline et hyperglycémie.
– Suspicion d'une augmentation du risque de cancer à long terme, surtout à doses élevées.
– Rarement: hypertension intracrânienne bénigne, syndrome du canal carpien.

GENOTONORM (Pfizer) Ⓣ

somatropine (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [cart.] pour Genotonorm Pen 5,3
1 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊕ 137,11 €
5 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊕ 648,53 €
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [cart.] pour Genotonorm Pen 12
1 x 12 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊕ 268,25 €
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. GoQuick [style prérempli]
1 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊕ 137,11 €
5 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊕ 648,53 €
1 x 12 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊕ 268,25 €

HUMATROPE (Eli Lilly) Ⓣ

somatropine (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [cart.] pour Humatrope Pen
1 x 6 mg + 3,17 ml solv. R/a!b! ⊕ 122,49 €
1 x 12 mg + 3,15 ml solv. R/a!b! ⊕ 218,84 €

NORDITROPIN (Novo Nordisk) Ⓣ

somatropine (biosynthétique)
sol. inj. s.c. SimpleXx [cart.] pour NordiPen 5
3 x 5 mg/1,5 ml R/a!b! ⊕ 368,78 €
sol. inj. s.c. SimpleXx [cart.] pour NordiPen 10
3 x 10 mg/1,5 ml R/a!b! ⊕ 728,32 €
sol. inj. s.c. Nordiflex [style prérempli]
1 x 15 mg/1,5 ml R/a!b! ⊕ 368,78 €

NUTROPINAQ (Ipsen) Ⓢ

somatotropine (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [cart.] pour NutropinAq Pen	
1 x 10 mg/2 ml	R/a!b! ⊖ 213,65 €
3 x 10 mg/2 ml	R/a!b! ⊖ 622,47 €

OMNITROPE (Sandoz) Ⓢ

somatotropine (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [cart.] pour SurePal Pen 5	
1 x 5 mg/1,5 ml	R/a!b! ⊖ 108,43 €
5 x 5 mg/1,5 ml	R/a!b! ⊖ 505,13 €
10 x 5 mg/1,5 ml	R/a!b! ⊖ 1.001,01 €
sol. inj. s.c. [cart.] pour SurePal Pen 10	
1 x 10 mg/1,5 ml	R/a!b! ⊖ 207,60 €
5 x 10 mg/1,5 ml	R/a!b! ⊖ 1.001,02 €
10 x 10 mg/1,5 ml	R/a!b! ⊖ 1.992,81 €

ZOMACTON (Ferring) Ⓢ

somatotropine (biosynthétique)	
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + amp.]	
1 x 4 mg + 3 ml solv.	R/a! ⊖ 103,27 €
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]	
1 x 10 mg + 1 ml solv.	R/a! ⊖ 229,59 €

5.5.4. SOMATORÉLINE

La somatoréline ou *growth hormone releasing hormone* (GHRH) est produite par l'hypothalamus. Elle stimule la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance. Elle est utilisée à des fins diagnostiques en cas de suspicion de déficit en hormone de croissance.

GHRH-FERRING (Ferring) Ⓢ

somatoréline (acétate)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x amp.]	
1 x 50 µg + 1 ml solv.	U.H. [93 €]

5.5.5. SOMATOSTATINE ET ANALOGUES

La somatostatine est un polypeptide naturel; l'octréotide et le lanréotide sont des polypeptides synthétiques qui ont des effets comparables à ceux de la somatostatine, mais dont la durée d'action est beaucoup plus longue.

Indications (synthèse du RCP)

- Somatostatine: fistules du pancréas et de l'intestin, hypersécrétion provoquée par des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal, hémorragies par rupture de varices œsophagiennes.
- Octréotide: tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal et du pancréas, acromégalie, diarrhée chez les patients atteints du SIDA, adénomes hypophysaires thyroïdiques.
- Lanréotide: tumeurs carcinoïdes, acromégalie, adénomes hypophysaires thyroïdiques.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux, lithiase biliaire, bouffées de chaleur, bradycardie en cas d'injection trop rapide.
- Hypo- ou hyperglycémie.

Lanréotide**SOMATULINE (Ipsen)**

lanréotide (acétate)	
sol. inj. s.c. Autogel [ser. préremplie]	
1 x 60 mg/244 mg	R/a!b! ⊖ 751,44 €
1 x 90 mg/366 mg	R/a!b! ⊖ 898,64 €
1 x 120 mg/488 mg	R/a!b! ⊖ 1.144,24 €
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. P.R.	
	[flac. + amp.]
1 x 30 mg + 2 ml solv.	R/a!b! ⊖ 380,33 €

Octréotide**OCTREOTIDE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)**

octréotide (acétate)	
sol. inj. i.v./s.c. [flac.]	
5 x 0,1 mg/1 ml	R/a!b! ⊖ 30,29 €
5 x 0,5 mg/1 ml	R/a!b! ⊖ 111,94 €

SANDOSTATINE (Novartis Pharma)

octréotide	
sol. inj. i.v./s.c. [amp.]	
20 x 0,1 mg/1 ml	R/a!b! ⊖ 100,52 €
10 x 0,5 mg/1 ml	R/a!b! ⊖ 214,61 €
octréotide (acétate)	
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. L.A.R.	
	[flac. + ser. préremplie]
1 x 20 mg + 2,5 ml solv.	R/a!b! ⊖ 711,11 €
1 x 30 mg + 2,5 ml solv.	R/a!b! ⊖ 956,78 €

SIROCTID (Lamepro)

octréotide (acétate)	
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]	
20 x 0,1 mg/1 ml	R/a!b! ⊖ 100,52 €
10 x 0,5 mg/1 ml	R/a!b! ⊖ 214,61 €

Somatostatine**SOMATOSTATINE-BELPHARMA (Eumedica) Ⓢ**

somatostatine	
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]	
1 x 3 mg + 1 ml solv.	U.H. [89 €]

SOMATOSTATINE-EUMEDICA (Eumedica) Ⓢ

somatostatine (acétate)	
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]	
1 x 0,25 mg + 1 ml solv.	U.H. [10 €]
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x amp.]	
1 x 3 mg + 1 ml solv.	U.H. [95 €]

5.6. Médicaments divers du système hormonal

Le tériparatide est discuté en 9.5.4.

5.6.1. CALCIMIMÉTIQUES

Le cinacalcet et l'ételcalcétide sont tous deux des calcimimétiques qui diminuent les concentrations plasmatiques de parathormone (PTH) et de calcium en augmentant la sensibilité au calcium extracellulaire des récepteurs calciques au niveau de la parathyroïde.

Indications (synthèse du RCP)

- Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients traités en dialyse.
- Cinacalcet: aussi hyperparathyroïdie primaire (lorsqu'un traitement chirurgical n'est pas possible) et hypercalcémie chez les patients atteints d'un carcinome parathyroïdien.

Contre-indications

- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Myalgies, paresthésies, hypocalcémie (avec possibilité d'allongement de l'intervalle QT et aggravation d'une insuffisance cardiaque).

Interactions

- Le cinacalcet est un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Cinacalcet

MIMPARA (Amgen)

cinacalcet (chlorhydrate) compr. pellic.		
28 x 30 mg	R/a/b	194,88 €
28 x 60 mg	R/a/b	356,51 €
28 x 90 mg	R/a/b	507,74 €

Ételcalcétide

PARSABIV (Amgen) ▼

ételcalcétide (chlorhydrate) sol. inj. i.v. [flac.]		
6 x 2,5 mg/0,5 ml	U.H.	[93 €]
6 x 5 mg/1 ml	U.H.	[187 €]
6 x 10 mg/2 ml	U.H.	[373 €]

5.6.2. CALCITONINE

La calcitonine est une hormone polypeptidique sécrétée principalement par la glande thyroïde. Elle inhibe la résorption osseuse et contribue à la régulation de la calcémie. La spécialité disponible

est une préparation synthétique à base de calcitonine de saumon.

Positionnement

- L'ostéoporose postménopausique n'est plus une indication en raison de la possibilité d'un risque accru de cancer en cas de traitement à long terme [voir Folia d'octobre 2012].
- La place de la calcitonine dans la maladie de Paget est très limitée; si un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les bisphosphonates sont à préférer (voir 9.5.2.).

Indications (synthèse du RCP)

- Formes évolutives de la maladie de Paget.
- Hypercalcémie sévère, principalement lorsque d'autres mesures sont contre-indiquées ou inefficaces.

Contre-indications

- Hypocalcémie.

Effets indésirables

- Irritation locale après administration sous-cutanée.
- Bouffées de chaleur, paresthésies, troubles gastro-intestinaux et pollakiurie, surtout au début du traitement.
- Rarement: hypocalcémie avec tétanie, réactions d'hypersensibilité.

Posol. maladie de Paget: 100 UI p.j. en s.c. ou i.m.

MIACALCIC (Movianto)

calcitonine (saumon) sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
5 x 50 UI/1 ml	R/b	20,83 €
sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [ser. préremplie]		
5 x 100 UI/1 ml	R/b	26,57 €

5.6.3. PEGVISOMANT

Le pegvisomant est un analogue de l'hormone de croissance humaine qui est modifié par la technologie recombinante en un antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance.

Indications (synthèse du RCP)

- Acromégalie, lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ainsi que d'autres traitements médicamenteux ne sont pas suffisamment efficaces.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.

– Sudation, prurit, rash, céphalées, asthénie, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, myalgies, arthralgies.

SOMAVERT (Pfizer)

pegvisomant (biosynthétique)

sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [2x flaç.]

30 x 10 mg + 8 ml solv. R/a! ○ 2.048,59 €

30 x 15 mg + 8 ml solv. R/a! ○ 3.068,24 €

30 x 20 mg + 8 ml solv. R/a! ○ 4.087,92 €

6. Gynéco-obstétrique

- 6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales
- 6.2. Contraception
- 6.3. Ménopause et substitution hormonale
- 6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine
- 6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation assistée
- 6.6. Progestatifs
- 6.7. Antiprogestatifs
- 6.8. Suppression de la lactation et hyperprolactinémie
- 6.9. Médicaments divers utilisés en gynéco-obstétrique

6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici :

- médicaments de la candidose vulvovaginale
- médicaments de la vaginose bactérienne
- médicaments divers à usage vaginal.

Les médicaments à usage systémique et local utilisés dans le cadre de l'atrophie vaginale sont discutés avec les médicaments de la ménopause (voir 6.3.). Les médicaments à usage systémique utilisés dans les infections vulvovaginales sont discutés dans les chapitres *Antibactériens* (voir 11.1.), *Antimycosiques* (voir 11.2.) et *Antiparasitaires* (voir 11.3.).

Toutes les infections sexuellement transmissibles (par gonocoques, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, syphilis ou VIH) doivent être traitées par voie orale. En cas de maladie sexuellement transmissible, les partenaires doivent aussi être traités, même s'ils sont asymptomatiques, étant donné qu'ils peuvent être responsables d'une réinfection.

Effets indésirables et interactions

– En théorie, le risque d'effets indésirables et d'interactions avec les médicaments administrés par voie locale est identique à celui de ces médicaments administrés par voie systémique. Étant donné que la quantité qui atteint la circulation générale après application locale est d'habitude très faible, le risque d'effets indésirables systémiques et d'interactions est faible.

6.1.1. CANDIDOSE VULVOVAGINALE

Positionnement

– Voir Fiche de transparence «Prise en charge de la leucorrhée».

– La candidose vulvovaginale est plus fréquente dans les situations suivantes : utilisation d'antibiotiques à large spectre et de métronidazole, diabète, immunosuppression (traitement par des corticostéroïdes ou des antitumoraux, infection par le VIH) et en présence de taux élevés en estrogènes (grossesse, contraception hormonale, traitement par des estrogènes).

– Le traitement d'une colonisation à *Candida* n'est nécessaire qu'en présence de plaintes. La candidose vulvovaginale n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmis-

sible ; donc, le partenaire ne doit pas être traité sauf s'il présente des symptômes, ce qui est rare.

– L'efficacité des différentes options thérapeutiques locales et systémiques est équivalente, mais un traitement local entraîne peut-être une amélioration un peu plus rapide des symptômes, et est en principe préféré en raison du faible risque d'effets indésirables. Cependant, la patiente peut préférer un traitement par voie orale.

– La prise de dérivés azoliques par voie orale (voir 11.2.3.) est indiquée en cas d'échec du traitement local ou en cas de préférence de la patiente.

– L'utilisation concomitante d'une préparation orale et d'un traitement local est souvent utilisée, mais n'apporte pas de bénéfice supplémentaire.

– L'efficacité d'un traitement local par l'acide lactique (voir 6.1.2.) ou par *Lactobacillus* dans la candidose vulvovaginale n'est pas prouvée, ni dans les infections aiguës, ni dans les infections récidivantes.

Effets indésirables

– Préparations locales: irritation, réactions allergiques.

Précautions particulières

– Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes, ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

Administration et posologie

- Infection aiguë:
 - traitement par voie vaginale: un dérivé azolique, 1 fois par jour, pendant 1 à 7 jours, en fonction de la spécialité et du dosage
 - traitement par voie orale: fluconazole 150 mg en une seule prise ou itraconazole 2 x 200 mg à 12 heures d'intervalle, voir 11.2.3.
- Infection récidivante:
 - traitement par voie vaginale: un dérivé azolique 1 fois par mois (3 à 5 jours après les menstruations) pendant 6 mois, ou en auto-traitement au moment des plaintes
 - traitement par voie orale: fluconazole 150 à 200 mg, 1 fois par semaine pendant 6 mois

Dérivés azoliques (vaginal)

CANESTENE GYN CLOTRIMAZOLE (Bayer)

clotrimazole crème vag. 20 g 20 mg/1 g (+ 3 applic.)		9,56 €
compr. vag. 1 x 500 mg (+ 1 applic.)		9,90 €

GYNO-DAKTARIN (Janssen-Cilag)

miconazole, nitrate crème vag. 78 g 20 mg/1 g (+ 16 applic.)	b ○	11,47 €
caps. molle vag. 7 x 200 mg 1 x 1,2 g	b ○ b ○	10,76 € 9,15 €

GYNOMYK (Will-Pharma)

butoconazole, nitrate crème vag. 20 g 20 mg/1 g (+ 3 applic.)	R/b ○	8,68 €
ovule 3 x 100 mg	R/b ○	8,42 €

GYNOXIN (Zambon)

fenticonazole, nitrate crème vag. 35 g 20 mg/1 g (+ 7 applic.)	R/b ○	8,66 €
ovule 3 x 200 mg 1 x 600 mg	R/b ○ R/b ○	8,46 € 8,49 €

6.1.2. VAGINOSE BACTÉRIENNE

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Prise en charge de la leucorrhée».

– Infection aiguë:

- Dans la vaginose bactérienne (appelée aussi vaginite à *Gardnerella vaginalis* ou vaginite aspécifique), un traitement n'est nécessaire qu'en présence de plaintes. Le traitement du partenaire ne se justifie pas: la vaginose bactérienne n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmissible.
- L'administration par voie vaginale de clindamycine et de métronidazole paraît aussi efficace qu'un traitement oral par le métronidazole, par d'autres dérivés nitro-imidazolés (voir 11.3.3.1.) ou par la clindamycine (voir 11.1.4.).
- Le traitement par des préparations à usage vaginal de *Lactobacillus* est efficace, mais il n'est pas clairement défini quelles préparations peuvent être recommandées. De plus, des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent.
- L'efficacité du traitement vaginal par l'acide lactique n'est que peu documentée.
- L'efficacité de l'antiseptique déqualinium dans la vaginose est étayée par quelques études; l'efficacité des autres antiseptiques à usage vaginal (la povidone iodée p.ex.) dans la vaginose n'est pas convaincante.

– Infection récidivante:

- Un traitement par le métronidazole par voie vaginale deux fois par semaine prévient les récurrences, mais seulement tant que le traitement est poursuivi.
- Un traitement vaginal par *Lactobacillus* ou par l'acide lactique semble efficace en prévention, mais des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent.

– Traiter la vaginose bactérienne chez les femmes enceintes en prévention d'un accouchement prématuré n'a pas d'effet prouvé [voir Folia de décembre 2013].

Effets indésirables

– Réactions allergiques, irritation.

Interactions

– Métronidazole par voie vaginale: un effet disulfirame lors de la prise concomitante d'alcool n'est pas à exclure.

Précautions particulières

– Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes, ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

Clindamycine (vaginal)

DALACIN (Pfizer)

clindamycine (phosphate) crème vag. 40 g 20 mg/1 g (+ 7 applic.)	R/	25,97 €
<i>Posol.</i> 1 x p.j. pendant 7 jours		

Déqualinium (vaginal)

FLUOMIZIN (Gedeon Richter)

déqualinium, chlorure compr. vag. 6 x 10 mg	R/	12,06 €
---	----	---------

Métronidazole (vaginal)

FLAGYL (Sanofi Belgium)

métronidazole ovule 10 x 500 mg	R/b \square	6,70 €
<i>Posol.</i> 1 x p.j. pendant 5 à 7 jours		

6.1.3. MÉDICAMENTS DIVERS À USAGE VAGINAL

Il existe aussi beaucoup de produits à usage vaginal qui ne sont pas enregistrés comme médicaments.

Positionnement

– Les préparations antiseptiques mentionnées ci-dessous n'ont pas de place en pratique ambulatoire; elles sont utilisées dans le cadre d'interventions chirurgicales et obstétricales.

Précautions particulières

– Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes, ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

Posologie

– La posologie n'est pas mentionnée pour la povidone iodée étant donné qu'elle varie en fonction de l'indication.

Povidone iodée

BRAUNOL (B. Braun)

povidone iodée sol. cut./vag. 30 ml 76,9 mg/1 ml 500 ml 76,9 mg/1 ml	3,98 € 10,38 €
---	-------------------

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidone iodée sol. vag. Gynécologie 500 ml 100 mg/1 ml (15 à 30 ml dans 0,5 litre d'eau tiède)	11,59 €
sol. vag. Unigyn 5 x 10 ml 100 mg/1 ml (+ 5 x 140 ml diluant + canule)	12,18 €

6.2. Contraception

Positionnement

– Voir *Folia de juillet 2010*, *Folia de novembre 2011*, *Folia de février 2013* et *Folia de février 2014*.

– Dans le cadre de la contraception, on utilise essentiellement des associations estroprogestatives et des progestatifs.

– Associations estroprogestatives

- Outre leur usage contraceptif, les associations estroprogestatives sont aussi utilisées en cas de troubles du cycle, de dysménorrhée [voir *Folia de mars 2006*], pour retarder les menstruations, dans l'acné [voir *Folia de juillet 2005*] et certaines associations dans le cadre des plaintes liées à la ménopause (voir 6.3.).

- Les associations estroprogestatives monophasiques sont le premier choix chez la plupart des femmes dans le cadre de la contraception: elles ont, en comparaison avec des produits plus récents, une efficacité contraceptive comparable, semblent aussi sûres voire plus sûres et sont simples d'emploi.

- Les préparations monophasiques se subdivisent généralement de la façon suivante.

- Les contraceptifs de première génération contiennent des doses élevées d'estrogènes (50 µg d'éthinylestradiol).

- Les contraceptifs de deuxième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (20 ou 30 µg d'éthinylestradiol) et du lévonorgestrel ou du norgestimate comme progestatif.

- Les contraceptifs de troisième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (20 ou 30 µg d'éthinylestradiol) et du désogestrel ou du gestodène comme progestatif.

- Les contraceptifs contenant comme progestatif la chlormadinone, le diénogest, la drospirénone ou le nomégestrol ne sont pas repris dans cette classification. La dénomination (promotionnelle) de «contraceptifs de quatrième génération» est parfois utilisée.

- Les préparations monophasiques de deuxième génération semblent présenter le meilleur rapport bénéfice/risque. Les associations qui contiennent moins de 30 µg d'éthinylestradiol ont toutefois un plus grand risque de pertes de sang irrégulières (*spotting*) et, surtout chez les femmes obèses, un plus grand risque d'échec de la contraception en cas d'oubli de la pilule.

- Certaines associations estroprogestatives plus récentes ne contiennent pas d'éthinylestradiol, mais de l'estradiol; il n'est pas prouvé que cet estrogène entraîne moins d'effets indésirables cardio-vasculaires ou métaboliques.

- Les préparations biphasiques peuvent être utilisées lorsqu'avec une préparation monophasique, des saignements surviennent pendant la première moitié du cycle.

- Il n'est pas prouvé que les préparations triphasiques entraînent un meilleur contrôle du cycle et moins d'effets indésirables.

- Les préparations biphasiques et triphasiques sont aussi parfois subdivisées en contraceptifs de deuxième et de troisième génération en fonction du progestatif.

- L'efficacité de la préparation séquentielle à base d'estradiol et de diénogest n'est pas supérieure à celle des autres estroprogestatifs à usage contraceptif et son profil d'effets indésirables est mal connu, notamment en ce qui concerne le risque thromboembolique.

- L'utilisation d'une préparation «à cycle étendu» (4 mois en continu) diminue la fréquence des menstruations mais provoque plus souvent du *spotting*. La spécialité disponible ne présente pas de plus-value par rapport à la prise continue d'une préparation monophasique de deuxième génération, et est plus onéreuse.

- L'association fixe de cyprotérone et d'éthinylestradiol (voir 5.3.5.) ne peut être envisagée comme moyen de contraception que dans le cas d'une acné résistante, vu les effets indésirables plus importants de cette association.

- Pour les associations estroprogestatives à usage vaginal ou transdermique, les données à long terme sont limitées; le risque de thromboembolie veineuse est comparable à celui des contraceptifs de troisième génération [voir *Folia de janvier 2007* et *Folia de mars 2008*].

– Progestatifs

- A la posologie adéquate, la plupart des progestatifs - sauf la progestérone et la dydrogesterone - ont un effet contraceptif, mais pour la contraception, sont le plus souvent utilisés en association à un estrogène (*voir 6.2.1.*).
 - La minipilule ne contient que des doses très faibles de progestatifs et doit être utilisée sans interruption dès le premier jour du cycle. Avec de telles doses, l'ovulation n'est pas systématiquement inhibée. La minipilule doit être prise chaque jour à peu près à la même heure. Les effets indésirables se limitent à des saignements irréguliers (*spotting*). Le risque de grossesse est un peu plus élevé qu'avec les autres contraceptifs hormonaux. La minipilule est surtout indiquée pendant la période d'allaitement ou chez les femmes chez lesquelles les associations estroprogestatives sont contre-indiquées.
 - L'étonogestrel est utilisé sous forme d'implant dans la contraception. L'efficacité contraceptive pendant la période recommandée (jusqu'à 3 ans) égale au moins celle des associations estroprogestatives si l'implant a été correctement mis en place [*voir Folia de mai 2003*]; des saignements irréguliers (*spotting*) sont fréquents.
 - La médroxyprogestérone est utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée comme contraceptif («piqûre contraceptive»); l'efficacité contraceptive est élevée mais la durée d'action est imprévisible et des effets indésirables tels que prise de poids, aménorrhée et *spotting* sont fréquents.
 - Le dispositif intra-utérin (DIU) à base de lévonorgestrel est utilisé pour la contraception. L'efficacité contraceptive égale au moins celle des associations estroprogestatives. La quantité de lévonorgestrel qui atteint la circulation générale est très faible.
 - Les contraceptifs à base d'un progestatif seul sont généralement considérés comme un bon choix chez les femmes avec un risque accru de thrombose veineuse. Avec la piqûre contraceptive, il existe toutefois un léger risque accru de thromboembolie veineuse; la piqûre contraceptive n'est dès lors pas recommandée chez les femmes avec un risque fortement accru de thrombose veineuse, comme par exemple les femmes avec des antécédents de thromboembolie [*voir Folia de février 2014*].
 - L'aménorrhée qui survient fréquemment avec les contraceptifs à base d'un progestatif seul peut causer une peur inutile d'être enceinte chez la femme, mais peut aussi retarder le diagnostic d'une grossesse réelle.
- Outre l'approche médicamenteuse, le préservatif, le DIU cuivré (*voir 6.2.3.*) et la stérilisation peuvent aussi être envisagés comme moyen de contraception.
- Certaines formes de «contraception naturelle» peuvent constituer une alternative pour les couples motivés [*voir Folia de décembre 2010*].
- Pour la contraception d'urgence (*morning after pill, alias pilule du lendemain*), *voir 6.2.4.*

6.2.1. ESTROPROGESTATIFS À USAGE CONTRACEPTIF

Positionnement

– *Voir 6.2.*

Contre-indications

- **Grossesse** (*voir la rubrique «Grossesse et allaitement»*).
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Affections coronariennes ou cérébrovasculaires, ou antécédents.
- Migraine avec aura.
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Affections hépato-biliaires sévères telles que lithiase, hépatite, cirrhose et cancer ou adénome hépatique.

– Pour un nombre de spécialités l'insuffisance rénale est mentionnée comme contre-indication dans la rubrique «Contre-indications» de la RCP.

Effets indésirables

- La plupart des données proviennent d'études rétrospectives et souvent, aucune distinction n'est faite entre les différentes voies d'administration et les différents types (entre autres teneur élevée ou faible en estrogène).
- Troubles gastro-intestinaux, chloasma, acné.
- Tendance dépressive, irritabilité, diminution de la libido, céphalées, migraine.
- Rétention hydrosodée, prise de poids, mastodynie.
- Troubles menstruels (*spotting*, saignements intercurrents), aménorrhée de plus de 6 mois après l'arrêt du traitement contraceptif.

- Augmentation réversible de la pression artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.
- Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, sans conséquence clinique.
- Accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) : surtout avec les estroprogestatifs à teneur élevée en estrogènes, chez les fumeuses et les femmes âgées de plus de 35 ans.
- Thrombose veineuse profonde: risque plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone ou la cyprotérone, et avec les formes d'administration transdermiques et vaginales. Pour la chlormadinone, ce risque n'est toujours pas clairement établi [voir *Folia de janvier 2018*]
- Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rare: tumeurs hépatiques malignes.
- Risque de cancer: légère augmentation du risque de cancer du sein et du col utérin, et légère diminution du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire.
- Fermeture prématurée des cartilages de croissance chez l'enfant.
- Voies d'administration transdermiques et vaginales: aussi réactions locales.
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications: il est recommandé d'arrêter le traitement, bien que les données épidémiologiques soient rassurantes.
- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os et dans un DIU, lynestrénol, noréthistérone, norgestrel) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**
- Les estrogènes peuvent freiner la lactation; de faibles quantités d'estrogènes et de progestatifs sont excrétées dans le lait maternel, avec des répercussions possibles chez l'enfant.

Interactions

- L'idée que les antibiotiques diminuent la fiabilité des contraceptifs oraux n'a jamais été prouvée, sauf pour la rifampicine et la rifabutine qui accélèrent le métabolisme des contraceptifs oraux par induction du CYP3A4.
- L'orlistat peut diminuer la fiabilité des contraceptifs oraux en provoquant de la diarrhée.

- Diminution de l'absorption d'éthinylestradiol par les résines échangeuses d'anions; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- Une influence des contraceptifs oraux sur la pharmacocinétique de nombreux autres médicaments a été décrite, mais n'est pas bien documentée, sauf pour ce qui concerne la diminution des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et de la lévothyroxine, pour lesquelles une contraception non hormonale est à préférer.
- L'éthinylestradiol et les progestatifs sont des substrats du CYP3A4 de sorte que l'association à des inducteurs du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*) peut diminuer l'efficacité contraceptive et peut provoquer des hémorragies intercurrentes (*spotting*). L'éthinylestradiol est de plus un inhibiteur du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence s'impose chez les fumeuses, certainement à partir de l'âge de 35 ans, et chez les femmes avec d'autres facteurs de risque thromboemboliques (p.ex. antécédents personnels ou familiaux de thromboembolie), en cas de fonction hépatique altérée, d'hypertriglycéridémie, d'hyperlipidémie, d'insuffisance cardiaque, de prolactinome ou d'antécédents d'hypertension artérielle gravidique et de prurit gravidique.
- La prudence s'impose en cas de diabète, d'hypertension ou d'antécédents d'hypertension artérielle gravidique. Lorsqu'une hyperglycémie ou une élévation de la tension artérielle survient lors de l'instauration d'un traitement par une association estroprogestative, une autre méthode contraceptive doit être envisagée.
- Les contraceptifs doivent être arrêtés 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée comportant des risques thromboemboliques; si l'interruption des contraceptifs n'a pas pu se faire à temps, des mesures de prévention thromboembolique peuvent être indiquées, comme l'administration d'une héparine de bas poids moléculaire. Il est également préférable d'arrêter les contraceptifs estroprogestatifs en cas d'immobilisation prolongée des membres inférieurs.
- Des saignements anormaux imposent la recherche d'une cause organique, p.ex. une affection maligne.
- L'efficacité contraceptive diminue en cas d'oubli de plus d'une dose. C'est surtout important lorsque l'oubli se situe dans la première ou dans la troisième

semaine de prise de la pilule [pour des conseils pratiques, voir Figure 6a dans 6.2. et *Folia de mars 2008*]. Il est recommandé de prendre le contraceptif chaque jour à la même heure, certainement pour les préparations qui ne contiennent que de faibles doses d'éthynylestradiol.

– Les contraceptifs oraux semblent un peu moins fiables chez les femmes avec une surcharge pondérale [voir *Folia de mars 2005*], après chirurgie bariatrique et en cas de diarrhée sévère et de vomissements.

Posologie

– Le premier comprimé du premier cycle de traitement sera généralement pris le premier jour des menstruations, puis quotidiennement pendant 21 ou 22 jours. Une pause thérapeutique de 7 jours maximum sera alors observée avant de recommencer un nouveau cycle de 21 ou 22 jours, et ce sans tenir compte du moment de l'apparition des menstruations. Dans ces conditions strictes de prise, particulièrement indiquées pour les associations estro-progestatives faiblement dosées, la protection contraceptive est habituellement assurée dès le premier cycle de traitement. Si la contraception est instaurée en cours de cycle, une méthode contraceptive complémentaire s'avère

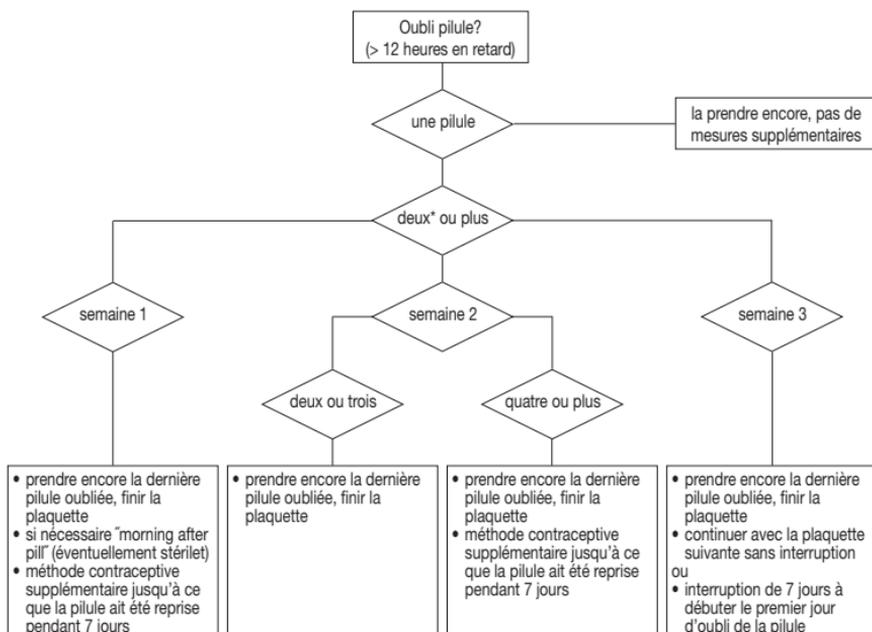
nécessaire pendant les 7 premiers jours [voir *Folia de juillet 2010*]. Certaines préparations contiennent 28 comprimés par plaquette, ou 91 comprimés pour la préparation à cycle étendu; avec ces préparations, aucune pause thérapeutique ne doit être observée entre les cycles mais l'ordre des prises doit être scrupuleusement respecté.

– La pilule monophasique, le système transdermique et l'anneau vaginal peuvent être utilisés en continu pendant plusieurs cycles, ce qui peut être utile chez les femmes qui présentent des troubles menstruels tels que dysménorrhée ou migraine prémenstruelle.

Note

Certains contraceptifs bénéficient d'une «intervention supplémentaire» pour les jeunes femmes de moins de 21 ans. Cette «intervention supplémentaire» soit s'ajoute au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables. Le symbole J figure au niveau des conditionnements concernés. Le symbole AJ signifie que le contraceptif est gratuit pour les femmes de moins de 21 ans [voir *Folia de novembre 2013*].

Tableau 6a. Organigramme: recommandations en cas d'oubli de la pilule contraceptive



* Ceci n'est d'application que si le retard de prise de la seconde pilule est aussi de plus de 12 heures.

6.2.1.1. Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif

Préparations monophasiques de première génération

MICROGYNON 50 (Bayer)

éthynylestradiol 0,05 mg
lévonorgestrel 0,125 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J cx $\text{\textcircled{O}}$ 9,58 €

Préparations monophasiques de deuxième génération

ELEONOR 20 (Sandoz)

éthynylestradiol 0,02 mg
lévonorgestrel 0,1 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 13,00 €
6 x 21 R/J 19,31 €
13 x 21 R/aJ 35,19 €

ELEONOR 30 (Sandoz)

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,15 mg
compr. enr.
13 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 16,53 €

LAVINIA (Teva)

éthynylestradiol 0,02 mg
lévonorgestrel 0,1 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 8,48 €
13 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 18,23 €

LEVESIALLE CONTINU 20 (Exeltis)

phase I
éthynylestradiol 0,02 mg
lévonorgestrel 0,1 mg
compr. pellic. (21)
phase II
placebo
compr. pellic. (7)
3 x 28 (21+7) R/J 13,00 €
6 x 28 (21+7) R/J 19,31 €
13 x 28 (21+7) R/aJ 35,19 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

LEVORICHTER 30 (Gedeon Richter)

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,15 mg
compr. enr.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 7,83 €
6 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 10,37 €
13 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 16,53 €

LOWETTE (Pfizer)

éthynylestradiol 0,02 mg
lévonorgestrel 0,1 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/J 24,17 €

MICROGYNON 20 (Bayer)

éthynylestradiol 0,02 mg
lévonorgestrel 0,1 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 18,31 €

MICROGYNON 30 (Bayer)

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,15 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J cx $\text{\textcircled{O}}$ 9,77 €
13 x 21 R/aJ 32,34 €

NORANELLE 20/100 (Mithra)

éthynylestradiol 0,02 mg
lévonorgestrel 0,1 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/J 13,02 €
6 x 21 R/J 20,83 €
13 x 21 R/aJ 36,10 €

NORANELLE 30/150 (Mithra)

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,15 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 7,83 €
6 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 10,37 €
13 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 16,53 €

STEDIRIL-30 (Pfizer)

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,15 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 9,81 €

Préparations monophasiques de troisième génération

DENISE 20 (Teva)

éthynylestradiol 0,02 mg
désogestrel 0,15 mg
compr.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 8,89 €

DENISE 30 (Teva)

éthynylestradiol 0,03 mg
désogestrel 0,15 mg
compr.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 8,89 €

DESO 20 (Mithra)

éthynylestradiol 0,02 mg
désogestrel 0,15 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{O}}$ 11,13 €
6 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 15,09 €
13 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 26,74 €

DESO 30 (Mithra)

éthynylestradiol 0,03 mg
désogestrel 0,15 mg
compr. pellic.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{O}}$ 10,38 €
6 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 14,13 €
13 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 24,91 €

FEMODENE (Bayer)

éthynylestradiol 0,03 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/J 17,50 €
6 x 21 R/J 30,61 €
13 x 21 R/J 54,43 €

GAELE 20 (Mithra)

éthynylestradiol 0,02 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 11,14 €
6 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 16,86 €
13 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 32,26 €

GAELE 30 (Mithra)

éthynylestradiol 0,03 mg
gestodène 0,075 mg
compr. enr.
3 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 11,14 €
6 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 16,86 €
13 x 21 R/aJ cx $\text{\textcircled{E}}$ 32,26 €

GESTODELLE (Impexco)

éthinyloestradiol 0,02 mg gestodène 0,075 mg compr. enr.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖ 16,86 €
13 x 21 (importation parallèle)	R/aJ cx	⊖ 32,26 €

GESTOFEME (Impexco)

éthinyloestradiol 0,03 mg gestodène 0,075 mg compr. enr.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖ 16,86 €
13 x 21 (importation parallèle)	R/aJ cx	⊖ 32,26 €

HARMONET (Pfizer)

éthinyloestradiol 0,02 mg gestodène 0,075 mg compr. enr.		
3 x 21	R/J	15,42 €

LINDYNETTE 20 (Gedeon Richter)

éthinyloestradiol 0,02 mg gestodène 0,075 mg compr. enr.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖ 16,86 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖ 32,26 €

LINDYNETTE 30 (Gedeon Richter)

éthinyloestradiol 0,03 mg gestodène 0,075 mg compr. enr.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖ 16,86 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖ 32,26 €

LIOSANNE 30 (Sandoz)

éthinyloestradiol 0,03 mg gestodène 0,075 mg compr. enr.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,26 €

MARVELON (MSD)

éthinyloestradiol 0,03 mg désogestrel 0,15 mg compr.		
3 x 21	R/J cx	⊖ 13,79 €
13 x 21	R/J	50,33 €

MELIANE (Bayer)

éthinyloestradiol 0,02 mg gestodène 0,075 mg compr. enr.		
3 x 21	R/J	17,50 €
6 x 21	R/J	30,61 €
13 x 21	R/J	54,43 €

MERCILON (MSD)

éthinyloestradiol 0,02 mg désogestrel 0,15 mg compr.		
3 x 21	R/J cx	⊖ 14,63 €
13 x 21	R/J	53,56 €

MINULET (Pfizer)

éthinyloestradiol 0,03 mg gestodène 0,075 mg compr. enr.		
3 x 21	R/J	15,42 €

MIRELLE (Bayer)

phase I		
éthinyloestradiol 0,015 mg gestodène 0,06 mg compr. pellic. (24)		
phase II		
placebo		
compr. pellic. (4)		
3 x 28 (24+4)	R/J	24,91 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

Autres préparations monophasiques**ANNAÏS 20 (Mithra) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$**

éthinyloestradiol (bétadex clathrate) 0,02 mg drospirénone 3 mg compr. pellic.		
3 x 21	R/J	26,16 €
6 x 21	R/J	41,86 €
13 x 21	R/J	77,10 €

ANNAÏS 30 (Mithra) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$

éthinyloestradiol 0,03 mg drospirénone 3 mg compr. pellic.		
3 x 21	R/J	27,37 €
6 x 21	R/J	43,80 €
13 x 21	R/J	82,87 €

ANNAÏS CONTINU (Mithra) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$

phase I		
éthinyloestradiol (bétadex clathrate) 0,02 mg drospirénone 3 mg compr. pellic. (24)		
phase II		
placebo		
compr. pellic. (4)		
3 x 28 (24+4)	R/J	27,37 €
6 x 28 (24+4)	R/J	43,80 €
13 x 28 (24+4)	R/J	82,87 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

ARMUNIA 20 (Sandoz) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$

éthinyloestradiol 0,02 mg drospirénone 3 mg compr. pellic.		
3 x 21	R/J	24,57 €
6 x 21	R/J	40,09 €
13 x 21	R/J	77,10 €

ARMUNIA 30 (Sandoz) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$

éthinyloestradiol 0,03 mg drospirénone 3 mg compr. pellic.		
3 x 21	R/J	24,18 €
6 x 21	R/J	42,52 €
13 x 21	R/J	82,87 €

BELLINA (Gedeon Richter) ▼

éthinyloestradiol 0,03 mg chlormadinone, acétate 2 mg compr. pellic.		
3 x 21	R/J	24,95 €
6 x 21	R/J	39,95 €
13 x 21	R/J	69,47 €

BRADLEY (Sandoz) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$

phase I		
éthinyloestradiol 0,02 mg drospirénone 3 mg compr. pellic. (24)		
phase II		
placebo		
compr. pellic. (4)		
3 x 28 (24+4)	R/J	24,57 €
6 x 28 (24+4)	R/J	40,10 €
13 x 28 (24+4)	R/J	77,10 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

DAYLETTE (Gedeon Richter) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
phase I			
éthynylestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic. (24)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	26,07 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	43,01 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	81,30 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			
DIENOBEL (Effik) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,03 mg			
diénogest 2 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	16,67 €	
6 x 21	R/J	28,27 €	
13 x 21	R/J	50,21 €	
DORINELLETEVA (Teva) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	22,21 €	
13 x 21	R/J	56,84 €	
DORINTEVA (Teva) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,03 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	22,21 €	
13 x 21	R/J	56,84 €	
DROSANA 20 (Gedeon Richter) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	26,16 €	
6 x 21	R/J	41,86 €	
13 x 21	R/J	76,40 €	
DROSANA 30 (Gedeon Richter) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,03 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	27,37 €	
6 x 21	R/J	43,80 €	
13 x 21	R/J	82,01 €	
DROSEFFIK (Effik) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
phase I			
éthynylestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic. (24)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	26,07 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	43,04 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	83,48 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			
DROSPIBEL (Effik) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	24,65 €	
6 x 21	R/J	40,16 €	
13 x 21	R/J	77,16 €	
éthynylestradiol 0,03 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	24,24 €	
6 x 21	R/J	40,08 €	
13 x 21	R/J	80,00 €	
HELEN (Mithra) ▼			
éthynylestradiol 0,03 mg			
chlormadinone, acétate 2 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	24,75 €	
6 x 21	R/J	39,60 €	
13 x 21	R/J	68,64 €	
LOUISE (Mithra) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,03 mg			
diénogest 2 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	25,05 €	
6 x 21	R/J	40,08 €	
13 x 21	R/J	69,47 €	
MARGOTMYLAN 20 (Mylan) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	24,18 €	
6 x 21	R/J	40,09 €	
13 x 21	R/J	77,10 €	
MARGOTMYLAN 30 (Mylan) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,03 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
3 x 21	R/J	24,18 €	
6 x 21	R/J	40,09 €	
13 x 21	R/J	77,10 €	
MARLIESMYLAN (Mylan) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
phase I			
éthynylestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic. (24)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	24,18 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	77,10 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			
OEDIEN (Laboratoire Bailleul)			
phase I			
éthynylestradiol 0,03 mg			
diénogest 2 mg			
compr. pellic. (21)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (7)			
3 x 28 (21+7)	R/J	16,67 €	
6 x 28 (21+7)	R/J	28,27 €	
13 x 28 (21+7)	R/J	50,21 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			
PERYNELLA (Exeltis) $\text{G}\ddot{\text{r}}\ddot{\text{f}}$			
éthynylestradiol 0,02 mg			
drospirénone 3 mg			
compr. pellic.			
5 x 24	R/J	35,12 €	
SERISIMA CONTINU (Exeltis)			
phase I			
éthynylestradiol 0,03 mg			
diénogest 2 mg			
compr. pellic. (21)			
phase II			
placebo			
compr. pellic. (7)			
3 x 28 (21+7)	R/J	16,67 €	
6 x 28 (21+7)	R/J	28,27 €	
13 x 28 (21+7)	R/J	50,21 €	
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)			

YADERE (Teva) Q_{10}

phase I

éthynylestradiol 0,02 mg
drospirénone 3 mg
compr. pellic. (24)

phase II

placebo

compr. pellic. (4)

3 x 28 (24+4) R/J 22,21 €

13 x 28 (24+4) R/J 56,84 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

YASMIN (Bayer) Q_{10} éthynylestradiol 0,03 mg
drospirénone 3 mg
compr. pellic.

3 x 21 R/J 34,22 €

6 x 21 R/J 59,04 €

13 x 21 R/J 116,04 €

YASMINELLE (Bayer) Q_{10} éthynylestradiol (bétadex clathrate) 0,02 mg
drospirénone 3 mg
compr. pellic.

3 x 21 R/J 32,70 €

6 x 21 R/J 55,19 €

13 x 21 R/J 107,70 €

YAZ (Bayer) Q_{10}

phase I

éthynylestradiol (bétadex clathrate) 0,02 mg
drospirénone 3 mg
compr. pellic. (24)

phase II

placebo

compr. pellic. (4)

3 x 28 (24+4) R/J 34,81 €

6 x 28 (24+4) R/J 59,42 €

13 x 28 (24+4) R/J 116,85 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

ZOELY (Teva) ▼

phase I

estradiol 1,5 mg
nomégestrol, acétate 2,5 mg
compr. pellic. (24)

phase II

placebo

compr. pellic. (4)

3 x 28 (24+4) R/J 34,05 €

6 x 28 (24+4) R/J 57,90 €

13 x 28 (24+4) R/J 113,55 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

Préparations biphasiques**Précautions particulières**

– L'ordre des prises des comprimés doit être scrupuleusement respecté.

– Lorsque l'on souhaite postposer les hémorragies de privation, on continue après le 21^e ou 22^e jour avec les comprimés de la phase II d'une autre plaquette.**GRACIAL (Aspen)**

phase I

éthynylestradiol 0,04 mg
désogestrel 0,025 mg
compr. (7)

phase II

éthynylestradiol 0,03 mg
désogestrel 0,125 mg
compr. (15)

3 x 22 (7+15) R/J 24,78 €

13 x 22 (7+15) R/J 61,92 €

Préparations triphasiques**Précautions particulières**

– L'ordre des prises des comprimés doit être scrupuleusement respecté.

– Lorsque l'on souhaite postposer les hémorragies de privation, on continue après le 21^e ou 22^e jour avec les comprimés de la phase III d'une autre plaquette.**TRIGYNON (Bayer)**

phase I

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,05 mg
compr. enr. (6)

phase II

éthynylestradiol 0,04 mg
lévonorgestrel 0,075 mg
compr. enr. (5)

phase III

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,125 mg
compr. enr. (10)3 x 21 (6+5+10) R/Jcx Q 12,31 €**TRI-MINULET (Pfizer)**

phase I

éthynylestradiol 0,03 mg
gestodène 0,05 mg
compr. enr. (6)

phase II

éthynylestradiol 0,04 mg
gestodène 0,07 mg
compr. enr. (5)

phase III

éthynylestradiol 0,03 mg
gestodène 0,1 mg
compr. enr. (10)3 x 21 (6+5+10) R/Jcx Q 17,90 €**TRINORDIOL (Pfizer)**

phase I

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,05 mg
compr. enr. (6)

phase II

éthynylestradiol 0,04 mg
lévonorgestrel 0,075 mg
compr. enr. (5)

phase III

éthynylestradiol 0,03 mg
lévonorgestrel 0,125 mg
compr. enr. (10)

3 x 21 (6+5+10) R/J 14,60 €

TRIODENE (Bayer)

phase I

éthynylestradiol 0,03 mg
gestodène 0,05 mg
compr. enr. (6)

phase II

éthynylestradiol 0,04 mg
gestodène 0,07 mg
compr. enr. (5)

phase III

éthynylestradiol 0,03 mg
gestodène 0,1 mg
compr. enr. (10)3 x 21 (6+5+10) R/Jcx Q 14,03 €**Préparations séquentielles****Précautions particulières**

– L'ordre des prises des comprimés doit être scrupuleusement respecté.

QLAIRA (Bayer)

phase I	estradiol, valérate 3 mg compr. pellic. (2)		
phase II	estradiol, valérate 2 mg diénogest 2 mg compr. pellic. (5)		
phase III	estradiol, valérate 2 mg diénogest 3 mg compr. pellic. (17)		
phase IV	estradiol, valérate 1 mg compr. pellic. (2)		
phase V	placebo compr. pellic. (2)		
	3 x 28 (2+5+17+2+2) R/J		39,32 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

NUVARING (MSD)

	étonogestrel 0,12 mg/24 h éthinyloestradiol 0,015 mg/24 h système de diffusion vag.		
	1	R/J	17,95 €
	(+ 1 applic.)		
	3	R/J	39,57 €
	(+ 3 applic.)		

RINGAFEMA (Mylan)

	étonogestrel 0,12 mg/24 h éthinyloestradiol 0,015 mg/24 h système de diffusion vag.		
	1	R/J	13,99 €
	3	R/J	30,86 €
	6	R/J	53,77 €

6.2.2. PROGESTATIFS À USAGE CONTRACEPTIF

Positionnement

– Voir 6.2.

Indications (synthèse du RCP)

- Contraception: seuls (minipilule, piqûre contraceptive intramusculaire ou sous-cutanée, implant sous-cutané ou intra-utérin), ou en association à des estrogènes (voir 6.2.1.).
- Médroxyprogestérone: aussi en oncologie (voir 6.6.).

Contre-indications

- Grossesse (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).
- Cancer du sein ou cancer gynécologique, ou antécédents (sauf dans le cadre du traitement).
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Artériopathie sévère.
- Tumeur hépatique ou trouble hépatique grave, ou antécédents.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, acné, alopecie, hirsutisme, rash, urticaire, rétention hydrosodée, prise de poids, kystes ovariens.
- Diminution de la libido, céphalées, vertiges, fatigue, tendances dépressives, troubles du sommeil.
- Troubles menstruels: souvent pertes de sang irrégulières (spotting), hypoménorrhées à aménorrhées pendant le traitement et aménorrhées prolongées à l'arrêt du traitement, plus fréquentes avec les formes retard injectables, les implants ou en cas de prise continue.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose: l'impact clinique n'est pas clair.
- Rare: troubles de la fonction hépatique, ictère cholestatique.
- Médroxyprogestérone: aussi diminution de la densité osseuse en cas de traitement prolongé; injection sous-cutanée: réactions locales.
- Implant à base d'étonogestrel: aménorrhée chez environ 20% des utilisatrices.

Préparations à cycle étendu

Précautions particulières

– L'ordre des prises des comprimés doit être scrupuleusement respecté.

SEASONIQUE (Teva) ▼

phase I	lévonorgestrel 0,15 mg éthinyloestradiol 0,03 mg compr. pellic. (84)		
phase II	éthinyloestradiol 0,01 mg compr. pellic. (7)		
	1 x 91 (84+7) R/J		29,28 €

(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

6.2.1.2. Estroprogestatifs transdermiques à usage contraceptif

Posol. une application par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une pause thérapeutique d'une semaine

EVRA (Janssen-Cilag)

	éthinyloestradiol 0,034 mg/24 h norelgestromine 0,203 mg/24 h dispositif transderm.		
	9 R/J		34,05 €

6.2.1.3. Estroprogestatifs vaginaux à usage contraceptif

Posol. une application par mois; retirer l'anneau après 3 semaines et mettre en place un nouvel anneau après une pause thérapeutique d'une semaine

CIRCLET (MSD)

	étonogestrel 0,12 mg/24 h éthinyloestradiol 0,015 mg/24 h système de diffusion vag.		
	3 R/J		32,60 €

IZZYRING (Exeltis)

	étonogestrel 0,12 mg/24 h éthinyloestradiol 0,015 mg/24 h système de diffusion vag.		
	3 R/J		31,64 €
	6 R/J		57,20 €

trices, difficultés lors du retrait de l'implant.

Grossesse et allaitement

– L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os ou dans un DIU, lynestrénol, noréthistérone, norgestrel) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.

Interactions

– Minipilule: suspicion d'une diminution de l'efficacité contraceptive en cas d'association à des rétinoïdes [voir *Folia de septembre 2008*].

– Les progestatifs sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) et l'association à des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer l'efficacité contraceptive et provoquer des hémorragies intercurrentes (*spotting*), quelle que soit la voie d'administration (p.ex. implants).

Précautions particulières

– Prudence en cas d'affections hépatiques et d'hypertension.

– Prudence lors de l'association à des estrogènes chez les femmes avec un risque élevé de carcinome mammaire.

– L'innocuité après un cancer du sein n'est pas démontrée.

– Prudence en cas d'antécédents d'ictère idiopathique ou de prurit sévère pendant la grossesse.

Note

Certains contraceptifs bénéficient d'une «intervention supplémentaire» pour les jeunes femmes de moins de 21 ans. Cette «intervention supplémentaire» soit s'ajoute au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables. Le symbole J figure au niveau des conditionnements concernés. Le symbole aJ signifie que le contraceptif est gratuit pour les femmes de moins de 21 ans [voir *Folia de novembre 2013*].

6.2.2.1. Progestatifs oraux à usage contraceptif («minipilule»)

Désogestrel

Posol. 75 µg p.j. en 1 prise sans interruption

CERAZETTE (MSD)

désogestrel compr. pellic.		
3 x 28 x 75 µg	R/J	27,66 €
13 x 28 x 75 µg	R/J	76,56 €

DESOCEANE (Gedeon Richter)

désogestrel compr. pellic.		
3 x 28 x 75 µg	R/J	19,74 €
6 x 28 x 75 µg	R/J	32,68 €

DESOGESTREL BESINS (Besins)

désogestrel compr. pellic.		
3 x 28 x 75 µg	R/J	21,38 €
6 x 28 x 75 µg	R/J	32,56 €

DESOPOP (Effik)

désogestrel compr. pellic.		
3 x 28 x 75 µg	R/J	20,02 €
6 x 28 x 75 µg	R/J	34,38 €
13 x 28 x 75 µg	R/J	66,73 €

LUEVA (MSD)

désogestrel compr. pellic.		
3 x 28 x 75 µg	R/J	19,84 €
6 x 28 x 75 µg	R/J	33,52 €

NACREZ (Teva)

désogestrel compr. pellic.		
3 x 28 x 75 µg	R/J	14,67 €

SAPHIRENA (Sandoz)

désogestrel compr. pellic.		
3 x 28 x 75 µg	R/J	19,64 €
13 x 28 x 75 µg	R/J	66,56 €

Lévonorgestrel

Posol. 0,03 mg p.j. en 1 prise sans interruption

MICROLUT (Bayer)

lévonorgestrel compr. enr.		
3 x 35 x 0,03 mg	R/aJcx O	10,58 €

6.2.2.2. Progestatifs sous-cutanés à usage contraceptif («piqûre contraceptive»)

SAYANA (Pfizer)

médorogestérone, acétate susp. inj. lib. prol. s.c. [ser. préremplie]		
1 x 104 mg/0,65 ml	R/	30,69 €
Posol. 104 mg tous les 3 mois		

SAYANA (Pfizer) ▽

médorogestérone, acétate susp. inj. lib. prol. s.c. Press [ser. préremplie]		
1 x 104 mg/0,65 ml	R/	22,98 €
Posol. 104 mg tous les 3 mois		

6.2.2.3. Progestatifs intramusculaires à usage contraceptif («piqûre contraceptive»)

DEPO-PROVERA (Pfizer)

médroxyprogestérone, acétate
 susp. inj. lib. prol. i.m. [flac.]
 1 x 500 mg/3,3 ml R/a \underline{O} 12,77 €
 susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie]
 1 x 150 mg/1 ml R/Jb \underline{O} 8,78 €
 (aussi usage antitumoral)

Posol. comme contraceptif: 150 mg tous les 3 mois

6.2.2.4. Implant

IMPLANON (MSD) ∇

étonogestrel
 implant s.c. NXT [pistolet pour implant]
 1 x 68 mg R/J 143,59 €

Posol. contraception: durée d'action de 3 ans

6.2.3. DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS (DIU)

Positionnement

– Voir 6.2.

– Les DIU provoquent une inflammation stérile asymptomatique (réaction à un corps étranger) au niveau de l'endomètre, ce qui empêche l'implantation de l'œuf fécondé. Le cuivre augmente l'efficacité du DIU en renforçant la réaction inflammatoire et en exerçant un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes. La durée d'action d'un DIU à base de cuivre varie en fonction de la surface cuivrée. L'efficacité contraceptive est plus grande et plus longue si la surface de cuivre est > 300 mm². Le nom de la spécialité mentionne la quantité de cuivre présente.

– Pour les DIU à base de lévonorgestrel, l'effet contraceptif repose entre autres sur l'atrophie de l'endomètre, ce qui empêche l'implantation de l'œuf fécondé, mais freine aussi la migration du sperme vers la cavité utérine et les trompes. De plus, le lévonorgestrel rend la glaire cervicale épaisse et collante, ce qui la rend impénétrable par les spermatozoïdes.

Indications (synthèse du RCP)

- DIU cuivré
 - Contraception.
 - Contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé.
- DIU à base de lévonorgestrel
 - Contraception.
 - Ménorragie idiopathique.
 - Protection contre l'hyperplasie endométriale lors d'un traitement estrogénique de substitution.

Contre-indications

– Grossesse.

– Infections, anomalies ou tumeurs gynécologiques, saignements vaginaux inexplicables.

– DIU à base de lévonorgestrel: aussi cancer du sein ou antécédents, et affections hépatiques.

Effets indésirables

– Complications locales telles que expulsion, infection, rarement perforation.

– DIU cuivré: menstruations plus importantes, plus longues et plus douloureuses (surtout pendant les trois premiers cycles).

– DIU à base de lévonorgestrel

- Diminution marquée voire disparition des menstruations (aménorrhée chez jusqu'à 30% des utilisatrices), cycles irréguliers, pertes de sang prolongées et *spotting* (surtout pendant les trois premiers cycles), kystes ovariens (parfois symptomatiques).
- Effets hormonaux systémiques (entre autres tendances dépressives, céphalées, acné, prise de poids et mastodynie).

Grossesse et allaitement

– L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (p.ex. lévonorgestrel dans un DIU) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.

6.2.3.1. DIU à base de cuivre («stérilet cuivré»)

Posol. durée d'action de 5 ans; sauf 10 ans pour Mithra T380

GYNEFIX 200 (Control) dispositif i.utér.	R/aJ	129,00 €
GYNEFIX 330 (Control) dispositif i.utér.	R/aJ	129,00 €
IUB SCU300B MIDI (Exeltis) dispositif i.utér.	R/aJ	139,75 €
MI-DIU LOAD 375 CU+AG (Mithra) dispositif i.utér.	R/aJ	55,00 €
MI-DIU SERT 380 CU+AG (Mithra) dispositif i.utér.	R/aJ	55,00 €
MI-DIU SERT 380 MINI CU+AG (Mithra) dispositif i.utér.	R/aJ	55,00 €
MITHRA FLEX 300 (Mithra) dispositif i.utér.	R/aJ	51,00 €
MITHRA LOAD 375 (Mithra) dispositif i.utér.	R/aJ	51,00 €
MITHRA SERT 380 (Mithra) dispositif i.utér.	R/aJ	51,00 €

MITHRA T 380 (Mithra)
dispositif i.utér. R/aJ 51,00 €

6.2.3.2. DIU à base de lévonorgestrel («stérilet hormonal»)

JAYDESS (Bayer) ▼ ▽

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
13,5 mg R/J 147,50 €

Posol. contraception: durée d'action de 3 ans

KYLEENA (Bayer) ▽

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
19,5 mg R/aJ 147,57 €

Posol. contraception: durée d'action de 5 ans

LEVONORTIS (Exeltis) ▽

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
52 mg R/J 118,06 €

Posol. contraception: durée d'action de 5 ans

LEVOSERT (Mithra) ▽

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
52 mg R/aJ 118,06 €

Posol. contraception: durée d'action de 5 ans

MIRENA (Bayer)

lévonorgestrel
système de diffusion i.utér.
52 mg R/aJ 147,57 €

Posol. contraception: durée d'action de 5 ans

6.2.4. CONTRACEPTION D'URGENCE

Positionnement

– Voir *Folia de novembre 2009*.

– Il est généralement admis que plus la contraception d'urgence est administrée précocement, moins il y a de risque de grossesse.

– Comme contraception d'urgence (*morning after pill*), on utilise la méthode «lévonorgestrel seul» ou l'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone. Le lévonorgestrel doit être pris dans les 72 heures qui suivent le rapport sexuel, l'ulipristal dans les 5 jours après le rapport sexuel.

– La méthode «2 x 2» (méthode de Yuzpe, voir *Folia de juillet 2003*) n'est plus utilisée étant donné que les effets indésirables gastro-intestinaux sont plus fréquents et que l'efficacité est moindre.

– La mise en place d'un DIU cuivré dans les 5 jours suivant un rapport sexuel est une alternative efficace.

Contre-indications

– **Grossesse** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).

– L'utilisation répétitive au cours d'un même cycle menstruel.

– Lévonorgestrel : aussi affections hépatiques.

Effets indésirables

– Lévonorgestrel: troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, troubles menstruels: pertes de sang irrégulières (*spotting*).

– Ulipristal: céphalées, vertiges, fatigue, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux, troubles menstruels, mastodynie.

Grossesse et allaitement

– **La grossesse constitue une contre-indication.**

– **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques tels que le lévonorgestrel, peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**

Interactions

– L'ulipristal et le lévonorgestrel sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), de sorte que l'efficacité peut diminuer en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4 [voir *Folia de janvier 2017*].

Lévonorgestrel

Posol. dans les 72 heures suivant le rapport sexuel, prendre 1,5 mg de lévonorgestrel en 1 seule prise

LEVODONNA (Sandoz)

lévonorgestrel
compr.
1 x 1,5 mg aJ 8,55 €

NORLEVO (HRA Pharma)

lévonorgestrel
compr.
1 x 1,5 mg J 9,85 €

POSTINOR (Gedeon Richter)

lévonorgestrel
compr.
1 x 1,5 mg J 9,85 €

Ulipristal

Posol. un seul comprimé par voie orale le plus rapidement possible après le rapport sexuel, et ce au plus tard dans les 5 jours

ELLAONE (HRA Pharma)

ulipristal, acétate
compr. pellic.
1 x 30 mg J 24,98 €

6.3. Ménopause et substitution hormonale

Ce chapitre reprend:

- les œstrogènes
- les associations œstroprogestatives
- la tibolone
- l'association œstradiol + cyprotérone
- l'association œstrogènes conjugués + bazedoxifène
- les médicaments à base de plantes.

Positionnement

– Voir *Folia de mai 2008, Folia de janvier 2011 et Folia de décembre 2012* en ce qui concerne le traitement hormonal de substitution.

– Œstrogènes

- Des œstrogènes sont utilisés pour traiter les plaintes subjectives de la ménopause, pour lesquelles ils sont le traitement le plus efficace. La dose et le type d'œstrogène peuvent être adaptés aux plaintes et à l'âge de la patiente. Un traitement par des œstrogènes initié en préménopause et limité à la période des plaintes liées à la ménopause, semble sûr.

- Quand il s'agit seulement de traiter l'atrophie des muqueuses, l'œstriol par voie locale ou une faible dose d'œstrogène ou l'œstriol (œstrogène biologiquement moins actif) par voie systémique peut généralement suffire.

- Un traitement prolongé par des œstrogènes administrés par voie systémique en monothérapie entraîne une hyperplasie de l'endomètre et un risque accru de carcinome de l'endomètre. Afin de diminuer ce risque, on associe systématiquement un progestatif lorsque l'utérus est en place (*voir la rubrique «Précautions particulières»*). Chez les femmes hystérectomisées, il ne faut pas associer de progestatif à l'œstrogène.

- Un traitement aux œstrogènes permet de lutter contre la perte osseuse postménopausique et peut, en cas d'administration prolongée, réduire l'incidence des fractures. En prévention de l'ostéoporose, il n'est cependant pas recommandé de traiter à long terme les femmes ménopausées par des œstrogènes (en association ou non à des progestatifs) étant donné que le rapport bénéfice/risque global n'est pas suffisamment clair, et qu'il existe d'autres traitements à cette fin.

- A l'heure actuelle, il n'est pas établi que l'efficacité et les effets indésirables des œstrogènes administrés par voie transdermique ou en implant diffèrent de ceux observés avec d'autres voies d'administration.

– Phytoœstrogènes

- Les phytoœstrogènes sont des substances d'origine végétale qui se fixent sur les récepteurs aux œstrogènes. Dans le soja (*Glycine max*), il s'agit principalement d'isoflavones. L'innocuité à long terme des phytoœstrogènes n'est pas connue, notamment chez les femmes avec des antécédents de cancer du sein. Il n'y a pas d'effet sur la densité osseuse. La *Glycine max* était le dernier phytoœstrogène enregistré comme médicament sur le marché et n'est plus commercialisée depuis septembre 2018.

– Associations œstroprogestatives

- L'association d'un progestatif diminue le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de carcinome, mais ne l'exclut pas complètement.

- Les progestatifs jouent probablement un rôle concernant le risque à long terme légèrement accru de carcinome mammaire. La substitution hormonale à base d'œstrogènes seuls (utilisée chez les femmes après hystérectomie) n'augmenterait pas le risque de cancer du sein.

- Les résultats d'études randomisées en prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire ont montré en général une incidence accrue d'accidents vasculaires cérébraux et de thromboembolies veineuses. Des études observationnelles récentes montrent des résultats plus rassurants.

- La recommandation de ne pas prolonger le traitement plus longtemps que ce qui est nécessaire pour traiter les plaintes liées à la ménopause reste valable pour la plupart des femmes.

– La tibolone (*voir 6.3.3.*), l'association œstradiol + cyprotérone (un antiandrogène, *voir 5.3.5.*) et l'association œstrogènes conjugués + bazedoxifène (un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, *voir 9.5.3.*) sont aussi utilisées dans le traitement symptomatique des bouffées de chaleur liées à la ménopause. Leur

place exacte n'est pas claire, entre autres par manque de données sur leurs effets à long terme.

6.3.1. ESTROGÈNES DANS LA MÉNOPAUSE

Positionnement

– Voir 6.3.

Contre-indications

- Grossesse.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Affections hépato-biliaires sévères telles que lithiases, hépatite, cirrhose et cancer ou adénome hépatique.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, prise de poids, mastodynie, syndrome prémenstruel, rétention hydrosodée, chloasma et rash, crampes dans les membres inférieurs.
- Modifications de la libido, céphalées, migraine, vertiges, troubles de l'humeur et dépression.
- *Spotting*, dysménorrhée, candidose vaginale.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose.
- Hyperplasie de l'endomètre et risque accru de cancer de l'endomètre, surtout lorsqu'aucun progestatif n'est associé à l'estrogène; probablement pas de risque accru de cancer du sein avec un estrogène seul.
- Thrombose veineuse profonde, probablement moins souvent avec l'administration transdermique.
- Ictère cholestatique.
- Administration transdermique et vaginale: aussi irritations locales, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

– La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Interactions

- Diminution des concentrations plasmatiques de lévothyroxine lors d'un traitement par des estrogènes (surtout par voie orale).
- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP1A2 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Lors de l'utilisation par voie systémique d'estrogènes à des fins substitutives, un progestatif doit être associé chez les femmes non hystérectomisées, dans le but de diminuer le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre dû aux estrogènes. Le progestatif doit être administré pendant au moins 12 jours consécutifs par mois, mais il peut aussi être pris en continu à une dose plus faible.
- Vu le risque accru de thromboembolie veineuse, le traitement par des estrogènes doit de préférence être interrompu un mois avant une intervention chirurgicale programmée ou en cas d'immobilisation.
- Dans les situations suivantes, une surveillance particulière de la patiente est recommandée: hyperplasie mammaire épithéliale atypique, mastopathies fibrokystiques, antécédents familiaux de cancer du sein, endométriose, fibromyomes, maladies cardio-vasculaires, hypertension, antécédents familiaux thromboemboliques, diabète et hypertriglycéridémie.

Posologie

- La dose mentionnée est la dose moyenne d'entretien lors d'un traitement de substitution.

6.3.1.1. Estrogènes par voie orale

AACIFEMINE (Aspen)

estriol compr. (sec.) 30 x 2 mg	R/b O	8,70 €
<i>Posol.</i> 1 à 8 mg p.j. en 1 prise		

ESTROFEM (Novo Nordisk)

estradiol compr. pellic. 3 x 28 x 1 mg	R/	27,55 €
3 x 28 x 2 mg	R/	27,55 €
<i>Posol.</i> 1 à 2 mg p.j. en 1 prise		

PROGYNOVA (Bayer)

estradiol, valérate compr. enr. 3 x 28 x 1 mg	R/b O	8,65 €
3 x 28 x 2 mg	R/b O	9,68 €
<i>Posol.</i> 1 à 2 mg p.j. en 1 prise		

ZUMENON (Mylan EPD)

estradiol compr. pellic. 3 x 28 x 1 mg	R/	21,57 €
3 x 28 x 2 mg	R/	26,35 €
<i>Posol.</i> 1 à 2 mg p.j. en 1 prise		

6.3.1.2. Estrogènes par voie transdermique

<i>DERMESTRIL (Besins)</i>			
estradiol			
dispositif transderm. Septem			
12 x 25 µg/24 h (2,5 mg/11,25 cm ²)	R/		19,46 €
<i>Posol. 1 application par semaine</i>			
dispositif transderm. TTS			
26 x 25 µg/24 h (2 mg/9 cm ²)	R/		22,95 €
26 x 50 µg/24 h (4 mg/18 cm ²)	R/		29,52 €
8 x 100 µg/24 h (8 mg/36 cm ²)	R/		17,32 €
<i>Posol. 2 applications par semaine</i>			

<i>FEMINOVA (Teva)</i>			
estradiol			
dispositif transderm.			
12 x 50 µg/24 h (1,5 mg/15 cm ²)	R/		26,55 €
<i>Posol. 1 application par semaine</i>			

<i>LENZETTO (Gedeon Richter)</i>			
estradiol			
sol. spray transderm. (pompe doseuse)			
56 dos. 1,53 mg/1 dos.	R/		13,38 €
<i>Posol. 1,53 à 4,56 mg (= 1 à 3 doses) p.j. en 1 application</i>			

<i>OESTROGEL (Besins)</i>			
estradiol			
gel transderm.			
80 g 0,6 mg/1 g	R/b O		7,19 €
gel transderm. (pompe doseuse)			
2 x 100 g 0,6 mg/1 g	R/b O		12,57 €
(1,25 g gel = 1 pression = 0,75 mg)			
<i>Posol. 0,75 à 1,5 mg p.j. en 1 application</i>			

<i>SYSTEM (Janssen-Cilag)</i>			
estradiol			
dispositif transderm. TTS			
24 x 50 µg/24 h (3,2 mg/16 cm ²)	R/		33,55 €
<i>Posol. 2 applications par semaine</i>			

<i>VIVELLE DOT (Novartis Pharma)</i>			
estradiol			
dispositif transderm.			
24 x 25 µg/24 h (0,39 mg/2,5 cm ²)	R/		28,26 €
24 x 37,5 µg/24 h (0,585 mg/3,75 cm ²)	R/		32,31 €
24 x 50 µg/24 h (0,78 mg/5 cm ²)	R/		35,62 €
24 x 75 µg/24 h (1,17 mg/7,5 cm ²)	R/		40,78 €
<i>Posol. 2 applications par semaine</i>			

6.3.1.3. Estrogènes par voie vaginale

<i>AACIFEMINE (Aspen)</i>			
estriol			
crème vag.			
15 g 1 mg/1 g	R/		10,56 €
(+ 1 applic.)			
ovule			
15 x 0,5 mg	R/		6,60 €
<i>Posol. 1 ovule ou 1 application, 2 fois par semaine</i>			

<i>BLISSEL (Effik)</i>			
estriol			
gel vag.			
30 g 50 µg/1 g	R/		34,24 €
(+ 1 applic.)			
<i>Posol. 1 application 2 fois par semaine</i>			

<i>VAGIFEM (Novo Nordisk)</i>			
estradiol			
compr. vag.			
18 x 10 µg	R/		23,88 €
(+ 18 applic.)			
<i>Posol. 1 application 2 fois par semaine</i>			

Associations

En général, les préparations qui contiennent plusieurs principes actifs sont à déconseiller.

<i>GYNOFLOR (Gedeon Richter)</i>			
estriol 0,03 mg			
Lactobacillus acidophilus 50 mg			
compr. vag.			
12	R/		16,20 €

6.3.1.4. Phytoestrogènes

La spécialité Gynosoya® n'est plus commercialisée depuis septembre 2018.

6.3.2. ASSOCIATIONS ESTRO-PROGESTATIVES DANS LA MÉNOPAUSE

Positionnement

– Voir 6.3.

– Les associations estroprogestatives pour la substitution hormonale peuvent être administrées par voie orale ou transdermique. La composition de ces associations n'est pas adaptée pour inhiber l'ovulation, et celles-ci ne conviennent donc pas à un usage contraceptif.

– Les composants de certaines associations estroprogestatives peuvent aussi être prescrits séparément (voir 6.3.1. et 6.6.).

– Une prise continue est souvent accompagnée de saignements intermenstruels irréguliers (*spotting*), surtout pendant les premiers mois de traitement et en période de ménopause récente.

– Les associations séquentielles (p.ex. estrogène pendant 28 jours et ajout d'un progestatif les 14 derniers jours) entraînent généralement l'apparition d'hémorragies de privation menstruelles.

– Certaines préparations nécessitent une pause thérapeutique entre deux cycles tandis que d'autres sont prises en continu.

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

– Voir 6.2.1. et 6.3.1.

– Estradiol + drospirénone: insuffisance rénale sévère.

6.3.2.1. Estroprogestatifs par voie orale*ACTIVELLE (Novo Nordisk)*

estradiol 1 mg
noréthistérone, acétate 0,5 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 48,47 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

ACTIVELLE (Impexeco)

estradiol 1 mg
noréthistérone, acétate 0,5 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 48,47 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement;
importation parallèle)

ANGELIQ (Bayer) (f)

estradiol 1 mg
drospirénone 2 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 54,04 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

CLIMODIEN (Bayer)

estradiol, valérate 2 mg
diénogest 2 mg
compr. enr.
3 x 28 R/ 41,00 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

CYCLOCUR (Bayer)

phase I
estradiol, valérate 2 mg
compr. enr. (10)
phase II
estradiol, valérate 2 mg
norgestrel 0,5 mg
compr. enr. (11)
3 x 21 (10+11) R/b O 8,98 €

DUOGESTAN (Besins)

phase I
estradiol 1 mg
compr. (25)
phase II
progestérone 200 mg
caps. molle (14)
3 x (25+14) R/ 42,00 €

FEMOSTON (Mylan EPD)

estradiol 0,5 mg
dydrogestérone 2,5 mg
compr. pellic. Low
3 x 28 R/ 43,03 €

estradiol 1 mg
dydrogestérone 5 mg
compr. pellic. Conti
3 x 28 R/ 43,03 €

phase I
estradiol 1 mg
compr. pellic. (14)

phase II
estradiol 1 mg
dydrogestérone 10 mg
compr. pellic. (14)
3 x 28 (14+14) R/ 32,14 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

phase I
estradiol 2 mg
compr. pellic. (14)

phase II
estradiol 2 mg
dydrogestérone 10 mg
compr. pellic. (14)
3 x 28 (14+14) R/ 32,14 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

FEMOSTON (Impexeco)

estradiol 0,5 mg
dydrogestérone 2,5 mg
compr. pellic. Low
3 x 28 R/ 42,38 €

estradiol 1 mg
dydrogestérone 5 mg
compr. pellic. Conti
3 x 28 R/ 42,38 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement;
importation parallèle)

KLIOGEST (Novo Nordisk)

estradiol 2 mg
noréthistérone, acétate 1 mg
compr. pellic.
3 x 28 R/ 42,22 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

LACLIMELLA (Mithra)

estradiol, valérate 1 mg
diénogest 2 mg
compr.
3 x 28 R/ 41,00 €
6 x 28 R/ 71,80 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

TRISEQUENS (Novo Nordisk)

phase I
estradiol 2 mg
compr. pellic. (12)
phase II
estradiol 2 mg
noréthistérone, acétate 1 mg
compr. pellic. (10)
phase III
estradiol 1 mg
compr. pellic. (6)
3 x 28 (12+10+6) R/b O 16,22 €
(pas d'interruption entre les cycles de traitement)

6.3.2.2. Estroprogestatifs par voie transdermique

ESTALIS (Novartis Pharma)

estradiol 50 µg/24 h (0,51 mg/16 cm²)
noréthistérone, acétate 0,25 mg/24 h
(4,8 mg/16 cm²)
dispositif transderm.
24 R/ 53,07 €
Posol. 1 application tous les 3 à 4 jours

FEMINOVA PLUS (Teva)

phase I
estradiol 50 µg/24 h (1,5 mg/15 cm²)
dispositif transderm. (6)
phase II
estradiol 50 µg/24 h (1,5 mg/15 cm²)
lévonorgestrel 10 µg/24 h (1,5 mg/15 cm²)
dispositif transderm. (6)
1 x 12 (6+6) R/ 50,64 €
Posol. 1 application par semaine

6.3.3. TIBOLONE

La tibolone est un 19-nor-stéroïde synthétique qui possède des propriétés progestatives, estrogéniques et androgéniques.

Positionnement

- Voir 6.3.
- La tibolone est utilisée dans les bouffées de chaleur de la ménopause. Le rapport bénéfice/risque n'est pas clair.
- Les données concernant l'innocuité à long terme de la tibolone sont limitées par rapport à celles des associations estroprogestatives. Il y a suspicion d'un risque accru de cancer du sein (surtout un risque accru de récidive) et de carcinome de l'endomètre.
- Une étude sur l'utilisation de la tibolone en prévention de fractures ostéoporotiques chez des femmes ménopausées, a été interrompue prématurément en raison d'une incidence accrue d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe traité par la tibolone [voir *Folia de juillet 2006*].

Contre-indications

- Tumeurs estrogénodépendantes (carcinome de l'endomètre, carcinome mammaire) et accidents thromboemboliques artériels ou veineux, ou antécédents.
- Saignements vaginaux inexpliqués.

Effets indésirables

- *Spotting*, leucorrhée, candidose vaginale.
- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, rash, prise de poids, hypertrichose.

Interactions

- Renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Posol. 2,5 mg p.j. en 1 prise

HERIA (Mithra) Ⓣ

tibolone compr.		
1 x 28 x 2,5 mg	R/	19,32 €
3 x 28 x 2,5 mg	R/	38,91 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/	62,15 €

LIVIAL (MSD) Ⓣ

tibolone compr.		
3 x 28 x 2,5 mg	R/	48,48 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/	76,80 €

TIBOLINIA (Sandoz) Ⓣ

tibolone compr.		
1 x 28 x 2,5 mg	R/	21,00 €
3 x 28 x 2,5 mg	R/	38,91 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/	62,15 €

TIBOLONE GEDEON RICHTER

(Gedeon Richter) Ⓣ

tibolone compr.		
3 x 28 x 2,5 mg	R/	38,50 €

6.3.4. CYPROTÉRONE + ESTRADIOL

La cyprotérone est un antagoniste des récepteurs aux androgènes.

Positionnement

- Voir 6.3.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Tumeurs malignes (à l'exception du carcinome prostatique), méningiome, ou antécédents.
- Insuffisance hépatique.
- Diabète difficile à contrôler.
- Thromboembolie artérielle ou veineuse, ou antécédents.
- Dépression sévère.

Effets indésirables

- Azoospermie, gynécomastie avec parfois galactorrhée, adynamie, dépression, diminution de la libido, céphalées, bouffées de chaleur, hypertension artérielle, troubles gastro-intestinaux, toxicité hépatique.
- Thromboembolie veineuse.
- Diminution de la densité osseuse, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie en cas d'utilisation prolongée.
- Risque de méningiome en cas d'utilisation prolongée à hautes doses.

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Précautions particulières

– En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaires (taux lipidiques, glycémie).

CLIMEN (Bayer)

phase I

estradiol, valérate 2 mg

compr. enr. (11)

phase II

estradiol, valérate 2 mg

cyprotérone, acétate 1 mg

compr. enr. (10)

3 x 21 (11+10)

R/

30,37 €

6.3.5. ESTROGÈNES + BAZÉDOXIFÈNE

Le bazédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, agit comme antagoniste des récepteurs aux estrogènes au niveau de l'endomètre.

Positionnement

– Voir 6.3.

– L'ajout de bazédoxifène aux estrogènes conjugués réduirait le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes chez les femmes chez qui des progestatifs ne sont pas appropriés.

Contre-indications

– Voir 6.3.1. et 9.5.3.

Effets indésirables

– Voir 6.3.1. et 9.5.3.

– Tant le bazédoxifène que les estrogènes augmentent le risque de thromboembolie veineuse.

DUAVIVE (Pfizer) \mathcal{O}_1

estrogènes (conjugués) 0,45 mg

bazédoxifène (acétate) 20 mg

compr. lib. modif.

28

R/

39,51 €

Posol. 1 compr. p.j.

6.3.6. MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES**Positionnement**

– L'extrait sec de *Cimicifuga racemosa* (syn. Actée à grappe) est proposé dans le traitement des plaintes liées à la ménopause. Son mécanisme d'action n'est pas connu. Etant donné les preuves limitées d'efficacité, ce produit n'est pas à recommander [voir *Folia d'octobre 2014*].

Effets indésirables

– Hépatotoxicité parfois grave.

– Réactions cutanées.

DONNAFYTA MENO (Will-Pharma)

Cimicifuga racemosa (extrait sec)

compr.

30 x 6,5 mg

15,50 €

90 x 6,5 mg

37,50 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici :

- les ocytociques
- les tocolytiques.

6.4.1. OXYTOCIQUES

Positionnement

- Carbétocine (analogue de l'oxytocine à action prolongée): prévention de l'atonie utérine après une césarienne.
- Carboprost (analogue méthylé de la prostaglandine $F_{2\alpha}$): hémorragies du post-partum consécutives à une atonie utérine.
- Dinoprostone (prostaglandine E_2): stimulation de la motilité utérine pour la pré-induction et l'induction du travail.
- Méthylergométrine (un alcaloïde de l'ergot de seigle): en post-partum dans la prévention et le traitement de l'hypotonie utérine et des hémorragies.
- Misoprostol (un analogue synthétique de la prostaglandine E_1) par administration vaginale : induction du travail à partir de la 36^{ème} semaine de grossesse. Les comprimés de misoprostol, utilisés en prévention des ulcères chez certains patients sous AINS (voir 3.1.1.3.), sont utilisés *off-label* par voie orale ou vaginale dans l'induction avant la 36^{ème} semaine de grossesse, en cas d'hémorragie du post-partum et pour induire l'avortement.
- Oxytocine: stimulation de la motilité utérine en cas de contractions utérines insuffisantes, et prévention et traitement d'hémorragies du post-partum.

Contre-indications

- Carbétocine: (pré)-éclampsie, épilepsie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale.
- Carboprost: infection pelvienne non traitée, cardiopathie ou pneumopathie, insuffisance hépatique.
- Dinoprostone: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, souffrance fœtale, cardiopathie ou pneumopathie, insuffisance rénale ou hépatique, saignements vaginaux inexplicables pendant la grossesse, rupture des membranes.
- Méthylergométrine: hypertension sévère, affection coronarienne, (pré)-éclampsie.
- Misoprostol: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, souffrance fœtale, saignements vaginaux inexplicables pendant la grossesse.

- Oxytocine: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, souffrance fœtale, (pré)-éclampsie, cardiopathie sévère.

Effets indésirables

- Risque de contractions utérines exagérées, avec des conséquences néfastes pour le fœtus.
- Carboprost et dinoprostone: chez la mère: troubles gastro-intestinaux, effets cardio-vasculaires (réactions vasovagales); rarement réactions d'hypersensibilité, convulsions, bronchospasme, œdème pulmonaire, dyspnée.
- Carbétocine et oxytocine: chez la mère: hypertension, hypotension, rétention hydrosodée; chez le nouveau-né, surtout chez le prématuré: incidence accrue d'hyperbilirubinémie.
- Méthylergométrine: chez la mère: troubles gastro-intestinaux, céphalées, hypertension, arythmies, spasmes coronariens, dyspnée, œdème pulmonaire; rarement réactions d'hypersensibilité.
- Misoprostol: chez la mère: diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux (moins en cas d'administration par voie vaginale), céphalées, vertiges, rash.

Précautions particulières

- L'administration ne peut se faire que sous contrôle strict, généralement en milieu hospitalier.

<i>METHERGIN (Novartis Pharma)</i>			
méthylergométrine, maléate			
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
5 x 0,2 mg/1 ml	R/b O		6,46 €
<i>PABAL (Ferring) </i>			
carbétocine			
sol. inj. i.v. [amp.]			
5 x 100 µg/1 ml	U.H.		[138 €]
<i>PREPIDIL (Pfizer)</i>			
dinoprostone			
gel endocerv. [ser. préremplie]			
1 x 0,5 mg/3 g	U.H.		[26 €]
<i>PROPESS (Ferring)</i>			
dinoprostone			
système de diffusion vag.			
5 x 10 mg	U.H.		[343 €]
<i>PROSTIN 15M (Pfizer)</i>			
carboprost (trométamol)			
sol. inj. i.m. [amp.]			
1 x 0,25 mg/1 ml	U.H.		[18 €]

PROSTIN E2 (Pfizer)

dinoprostone compr.			
10 x 0,5 mg	U.H.	[24 €]	
sol. perf. i.v. [amp.]			
1 x 0,75 mg/0,75 ml	U.H.	[16 €]	
1 x 5 mg/0,5 ml	U.H.	[37 €]	
compr. vag.			
4 x 3 mg	U.H.	[47 €]	

SYNTOCINON (Sigma-tau)

oxytocine			
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 10 UI/1 ml	R/b O	16,76 €	

6.4.2. TOCOLYTIQUES**Positionnement**

– Voir *Folia d'octobre 2008* et *Folia de janvier 2014*.

– Les tocolytiques sont utilisés jusqu'à la 34^e semaine de grossesse, et ce pour autant que l'on suppose que la poursuite de la grossesse présente des avantages pour la mère et pour l'enfant.

– Il n'est pas établi dans quelle mesure le fait de postposer la naissance grâce aux tocolytiques soit à l'origine d'un meilleur pronostic pour l'enfant. Le temps gagné grâce à l'utilisation de tocolytiques peut toutefois être important pour permettre la mise en œuvre de mesures préventives (p.ex. transfert de la patiente dans un hôpital disposant d'un service de néonatalogie, traitement par des corticostéroïdes).

– Des β_2 -mimétiques (surtout le salbutamol) (voir 4.1.) sont parfois utilisés pendant une courte période pour leur action myorelaxante sur l'utérus en cas de contractions prématurées, pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication maternelle (tachycardie, hyperthyroïdie, diabète, grossesse multiple...). En cas de perfusion intraveineuse, une surcharge volémique doit être évitée. Les menaces d'avortement survenant au cours du premier trimestre ne sont pas une indication.

– L'atosiban est un antagoniste de l'oxytocine utilisé par voie intraveineuse. Le traitement ne doit pas dépasser

48 heures, à répéter éventuellement.

– L'indométacine (voir 9.1.) est parfois utilisée pour une tocolyse de courte durée mais son rapport bénéfice/risque est négatif.

– Les antagonistes du calcium (voir 1.6.), surtout la nifédipine, sont aussi utilisés comme tocolytiques; les résultats sont au moins aussi bons qu'avec les β_2 -mimétiques, avec peut-être moins d'effets indésirables; cette indication ne figure pas dans le RCP.

Contre-indications

– Éclampsie et pré-éclampsie sévère, infection intra-utérine, mort fœtale *in utero*, hémorragies ante-partum, *placenta praevia*, décollement placentaire, rupture prématurée des membranes après 30 semaines de grossesse.

– β_2 -mimétiques: également antécédents de cardiopathie, facteurs de risque d'ischémie myocardique; ne pas administrer oralement en tant que tocolytiques [voir *Folia de janvier 2014*].

Effets indésirables

– β_2 -mimétiques

- Chez la mère: tachycardie, agitation, tremblements, nausées, vomissements, sudation, congestion faciale, hyperglycémie, hypokaliémie, œdème pulmonaire.

- Chez le nouveau-né: tremblements, hyperglycémie, acidocétose.

– Atosiban: chez la mère: irritations au site d'injection, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, tachycardie, hypotension, hyperglycémie, acidocétose.

– Antagonistes du calcium: chez la mère: hypotension (voir aussi 1.6.).

TRACTOCILE (Ferring)

atosiban (acétate)			
sol. inj. i.v. [flac.]			
1 x 6,75 mg/0,9 ml	U.H.	[21 €]	
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 37,5 mg/5 ml	U.H.	[64 €]	

6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation assistée

Ce chapitre reprend:

- le citrate de clomifène
- les gonadotrophines.

La progestérone naturelle (par voie orale, vaginale ou injectable, voir 6.6.1., 6.6.3. et 6.6.4.) ou un de ses dérivés (dydrogestérone, voir 6.6.1.) peut être prescrite pour soutenir la phase lutéale si une déficience du corps jaune est suspectée, notamment chez les femmes chez qui l'ovulation a été induite par des gonadotrophines.

6.5.1. CLOMIFÈNE

Le clomifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, augmente, en raison de son effet antiestrogène au niveau de l'hypothalamus, la fréquence de la sécrétion pulsatile de GnRH (gonadotrophine), avec une hausse passagère des concentrations en LH et FSH.

Positionnement

– L'administration de clomifène pour augmenter la fertilité chez les femmes ayant un cycle ovulatoire normal ne se justifie pas.

Indications (synthèse du RCP)

– Stimulation de la maturation des follicules et induction de l'ovulation en cas d'anovulation ou d'oligo-ovulation consécutives à un dysfonctionnement hypothalamique.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Insuffisance hépatique.
- Kystes ovariens (sauf en cas de syndrome des ovaires polykystiques).
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Tumeurs hormono-dépendantes.

Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, mastodynie, troubles gastro-intestinaux.
- Incidence accrue de grossesses multiples et de grossesse ectopique.
- Kystes ovariens fonctionnels, imposant l'arrêt momentané du traitement.
- Rare: hyperstimulation ovarienne, troubles de la vision, céphalées.
- Les suspicions d'augmentation du risque de cancer de l'ovaire par les inducteurs de l'ovulation n'ont pas été confirmées par des études avec une durée de traitement de moins de 12 cycles.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse est une contre-indication.**

CLOMID (Sanofi Belgium) ®

clomifène, citrate
compr. (séc.)
10 x 50 mg

R/b O 9,49 €

6.5.2. GONADOTROPHINES

L'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) sont des gonadotrophines ou hormones gonadotropes qui sont sécrétées chez l'homme et la femme par l'hypophyse antérieure. La gonadotrophine chorionique humaine (HCG) est sécrétée par le placenta et les tumeurs trophoblastiques. L'HCG et la LH ont une structure et des propriétés globalement semblables, mais leurs effets physiologiques diffèrent. La ménotropine (gonadotrophine ménopausique humaine, HMG) contient des quantités équivalentes de LH et de FSH.

Certaines gonadotrophines sont extraites d'urines de femmes enceintes (pour l'HCG) ou de femmes ménopausées (pour l'HMG); on dispose aussi de FSH biosynthétique (corifollitropine et follitropine), de LH biosynthétique (lutropine) et de HCG biosynthétique (choriogonadotropine).

Indications (synthèse du RCP)

- Femme
 - Ménotropine et follitropine:
 - diminution de la fertilité consécutive à une anovulation.
 - Ménotropine, follitropine et corifollitropine:
 - hyperstimulation des ovaires dans le cadre d'une fécondation in vitro.
 - Gonadotrophine chorionique humaine et synthétique:
 - déclenchement de l'ovulation après maturation des follicules par l'HMG, la corifollitropine ou la follitropine;
 - timing de l'ovulation dans le cadre de l'insémination intra-utérine ou timing de la ponction d'ovocytes en cas de fécondation in vitro;

- soutien de la phase lutéale, notamment en cas de cycles induits artificiellement.

- Homme

- Induction de la spermatogenèse en cas de stérilité due à une oligozoospermie ou azoospermie en raison d'un hypogonadisme hypogonadotrope.

- Cryptorchidie à testicules non rétractiles.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.

- Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne non dus à un syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne, certaines malformations des organes génitaux, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, tumeurs ou carcinomes hormono-dépendants, saignements vaginaux inexplicables.

- Gonadotrophine chorionique: aussi syndrome d'hyperstimulation ovarienne, grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois, affection thromboembolique active.

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.

- Céphalées, troubles de l'humeur.

- Ovulations multiples, avec un risque de grossesse multiple.

- Hyperstimulation et apparition de kystes ovariens avec gêne abdominale, ascite, rarement rupture.

- Réactions allergiques.

- Les suspicions d'augmentation du risque de cancer ovarien par les inducteurs de l'ovulation n'ont pas été confirmées. Ce risque pourrait toutefois être influencé par la durée d'exposition ou l'obtention d'une conception après traitement.

Précautions particulières

- Gonadotrophine chorionique: utiliser avec prudence chez les patients masculins en cas d'insuffisance cardiaque (augmentation de la production d'androgènes).

Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Gonadotrophine chorionique

PREGNYL (MSD) Ⓢ

gonadotrophine chorionique (HCG)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c. [2x flac.]		
3 x 1.500 UI + 1 ml solv.	R/b O	10,41 €
1 x 5.000 UI + 1 ml solv.	R/	6,94 €

Choriogonadotropine alfa (HCG biosynthétique)

OVITRELLE (Merck) Ⓢ

choriogonadotropine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]		
1 x 250 µg/0,5 ml	R/	44,17 €

Corifollitropine alfa (FSH biosynthétique)

ELONVA (MSD) Ⓢ

corifollitropine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [ser. prérempli]		
1 x 0,1 mg/0,5 ml	U.H.	[577 €]
1 x 0,15 mg/0,5 ml	U.H.	[577 €]

Follitropine alfa (FSH biosynthétique)

BEMFOLA (Gedeon Richter)

follitropine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]		
1 x 75 UI/0,125 ml	U.H.	[30 €]
1 x 150 UI/0,25 ml	U.H.	[56 €]
1 x 225 UI/0,375 ml	U.H.	[81 €]
1 x 300 UI/0,5 ml	U.H.	[107 €]

GONAL-F (Merck)

follitropine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. prérempli]		
1 x 75 UI + 1 ml solv.	R/b! O	36,07 €
(+ seringues graduées pour les injections)		
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]		
1 x 300 UI/0,5 ml	R/	117,69 €
1 x 450 UI/0,75 ml	R/	170,36 €
1 x 900 UI/1,5 ml	R/	327,08 €

OVALEAP (Teva)

follitropine alfa (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [cart.] pour Ovaleap Pen		
1 x 300 UI/0,5 ml	R/	96,20 €
1 x 450 UI/0,75 ml	R/	138,33 €
1 x 900 UI/1,5 ml	R/	263,71 €

Follitropine bêta (FSH biosynthétique)

PUREGON (MSD)

follitropine bêta (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [cart.] pour Puregon Pen		
1 x 300 UI/0,36 ml	R/b! O	105,06 €
1 x 600 UI/0,72 ml	R/b! O	191,27 €
1 x 900 UI/1,08 ml	R/b! O	282,21 €

Follitropine delta (FSH biosynthétique)

REKOVELLE (Ferring) ▼

follitropine delta (biosynthétique)		
sol. inj. s.c. [cart.] pour Rekovelle pen		
1 x 12 µg/0,36 ml	R/	99,24 €
1 x 36 µg/1,08 ml	R/	277,32 €
1 x 72 µg/2,16 ml	R/	544,44 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]		
1 x 12 µg/0,36 ml	R/	99,24 €
1 x 36 µg/1,08 ml	R/	277,32 €
1 x 72 µg/2,16 ml	R/	544,44 €

Lutropine alfa (LH biosynthétique)*LUVERIS (Merck) ®*

lutropine alfa (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [2x flac.]
1 x 75 UI + 1 ml solv. R/ 74,47 €

Ménotropine*MENOPUR (Ferring) ®*

ménotropine (HMG) (FSH 75 UI + LH 75 UI)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c. [flac. + amp.]
10 x + 1 ml solv. R/ 194,66 €

ménotropine (HMG) (FSH 600 UI + LH 600 UI)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.
[flac. + ser. préremplie]
1 x + 1 ml solv. R/ 165,15 €

ménotropine (HMG) (FSH 1 200 UI + LH 1 200 UI)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.
[flac. + ser. préremplie]
1 x + 1 ml solv. R/ 320,09 €

Follitropine alfa + lutropine alfa (FSH biosynthétique + LH biosynthétique)*PERGOVERIS (Merck) ®*

follitropine alfa (biosynthétique) 300 UI/0,48 ml
(150 UI/1 dos.)
lutropine alfa (biosynthétique) 150 UI/0,48 ml
(75 UI/1 dos.)

sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
1 x 2 dos. R/ 163,77 €

follitropine alfa (biosynthétique) 450 UI/0,72 ml
(150 UI/1 dos.)
lutropine alfa (biosynthétique) 225 UI/0,72 ml
(75 UI/1 dos.)

sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
1 x 3 dos. R/ 240,56 €

follitropine alfa (biosynthétique) 900 UI/1,44 ml
(150 UI/1 dos.)
lutropine alfa (biosynthétique) 450 UI/1,44 ml
(75 UI/1 dos.)

sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
1 x 6 dos. R/ 470,92 €

6.6. Progestatifs

- Progestérone: seule la forme micronisée est active par voie orale; la forme micronisée peut aussi être administrée par voie vaginale en vue d'obtenir un effet systémique.

- On utilise surtout des progestatifs synthétiques dérivés de la progestérone, de la 17- α -hydroxyprogestérone, de la testostérone, de la nortestostérone ou de la norprogestérone.

- Le lynestrénol, la noréthistérone, le norgestrel et le lévonorgestrel ont des propriétés androgéniques; le désogestrel, le diénogest, le norgestimate et le gestodène ont peu de propriétés androgéniques. Ceci peut être important pour préciser les indications et les contre-indications.

- Les progestatifs et les associations estroprogestatives pour la contraception et pour les plaintes liées à la ménopause ou pour la substitution hormonale sont discutés aux points 6.2. et 6.3.

Positionnement

- Les progestatifs peuvent être administrés de façon cyclique ou en continu; un traitement cyclique (de 10 à 14 jours) n'a de sens qu'en présence d'une imprégnation estrogénique suffisante pendant les semaines précédentes.

- Les progestatifs n'ont pas de place dans le traitement de la dysménorrhée, des ménorragies et du syndrome prémenstruel, à l'exception du dispositif intra-utérin (DIU) à base de lévonorgestrel qui peut être utilisé dans les ménorragies idiopathiques (voir 6.2.3.2.).

- La progestérone naturelle (par voie orale ou vaginale) ou un de ses dérivés (la dydrogestérone) peut être prescrite pour soutenir la phase lutéale si une déficience du corps jaune est suspectée, surtout chez les femmes chez qui l'ovulation a été induite par des gonadotrophines (voir 6.5.2.) ou des analogues de la gonadoreline (voir 5.3.6.).

- Des pertes sanguines pendant le premier trimestre de la grossesse (menace d'avortement) sont rarement le signe d'une carence en progestérone, et ne constituent pas en soi une indication pour un traitement par la progestérone.

- La progestérone est proposée sans beaucoup d'arguments, par voie locale, en cas de mastopathies et de mastodynies bénignes.

Indications (synthèse du RCP)

- Contraception: seuls (minipilule, piqûre contraceptive, implant, DIU), ou en association à des estrogènes (voir 6.2.1. et 6.2.2.).

- Contraception d'urgence (*morning after pill*, voir 6.2.4.).

- Substitution après la ménopause (voie orale, transdermique): en association à des estrogènes (voir 6.3.2.).

- Aménorrhée ou saignements anovulatoires.

- Infertilité, fausse couche ou menace d'avortement: uniquement dans les cas consécutifs à une déficience du corps jaune.

- Menace d'accouchement prématuré dans certains groupes à risque.

- Pour retarder les menstruations.

- Endométriose.

- Ménorragies idiopathiques (DIU à base de lévonorgestrel, voir 6.2.3.2.).

- Cancers hormonodépendants, p.ex. de l'endomètre ou de la prostate; indication spécifiée au niveau des spécialités concernées.

Contre-indications

- **Grossesse** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).

- Cancer du sein ou cancer gynécologique, ou antécédents (sauf dans le cadre d'un traitement).

- Saignements vaginaux inexplicables.

- Artériopathie sévère.

- Insuffisance hépatique, affections hépato-biliaires sévères telles que lithiases, hépatite, cirrhose et cancer ou adénome hépatique; antécédents d'ictère idiopathique ou prurit sévère pendant la grossesse.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, rétention hydrosodée, prise de poids.
- Diminution de la libido, céphalées, fatigue, tendances dépressives.
- Troubles menstruels (*spotting*) pendant le traitement, aménorrhées plus ou moins prolongées à l'arrêt d'un traitement de longue durée.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose: la signification clinique n'est pas claire.
- Rare: ictère cholestatique et urticaire.
- Dérivés à action androgénique: acné, séborrhée, alopecie et hirsutisme.

Grossesse et allaitement

– L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs ayant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel par voie orale ou en DIU, lynestrérol, noréthistérone, norgestrel) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.

Interactions

– Voir 6.2.2.

Précautions particulières

– La prudence s'impose chez les femmes avec des antécédents ou des facteurs de risque de thromboembolie, en cas d'hypertension, et en cas d'association à des estrogènes chez les femmes avec un risque élevé de carcinome mammaire.

Posologie

– Les posologies ci-dessous ne sont mentionnées que pour les indications non oncologiques; étant donné la nécessité d'une adaptation individuelle de la posologie dans les tumeurs hormono-dépendantes, celle-ci n'est pas mentionnée.

6.6.1. VOIE ORALE**DUPHASTON (Mylan EPD)**

dydrogestérone compr. pellic. (séc.) 42 x 10 mg	R/b O	16,59 €
Posol. 10 à 40 mg p.j. en 1 prise		

LUTENYL (Teva)

nomégestrol, acétate compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/b ⊖	12,32 €
90 x 5 mg	R/b ⊖	22,72 €
Posol. 5 mg p.j. en 1 prise		

MEGACE (PharmaSwiss)

mégestrol, acétate compr. (séc.) 30 x 160 mg	R/a O	42,73 €
(uniquement usage antitumoral)		

NOGEST (Mithra)

nomégestrol, acétate compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/b ⊖	11,53 €
90 x 5 mg	R/b ⊖	19,14 €
Posol. 5 mg p.j. en 1 prise		

NOMEGESTROL STRAGEN (BePharBel)

nomégestrol, acétate compr. (séc.) 10 x 5 mg	R/	7,05 €
Posol. 5 mg p.j. en 1 prise		

ORGAMETRIL (MSD)

lynestrérol compr. (séc.) 30 x 5 mg	R/b O	7,16 €
(aussi usage antitumoral)		
Posol. 2,5 à 10 mg p.j. en 1 prise		

PROGEBEL (Effik)

progestérone (micronisée) caps. molle 90 x 100 mg	R/b ⊖	13,89 €
45 x 200 mg	R/b ⊖	13,89 €
Posol. 200 à 300 mg p.j. en 1 à 2 prises		

PROVERA (Pfizer)

médroxyprogestérone, acétate compr. 24 x 5 mg	R/b O	7,47 €
30 x 10 mg	R/b O	10,43 €
50 x 100 mg	R/a ⊖	21,43 €
40 x 250 mg	R/a ⊖	33,40 €
25 x 400 mg	R/a ⊖	30,93 €
30 x 500 mg	R/a ⊖	42,36 €
(aussi usage antitumoral)		
Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise		

UTROGESTAN (Besins)

progestérone (micronisée) caps. molle or. 30 x 100 mg	R/b O	9,57 €
90 x 100 mg	R/b O	17,34 €
45 x 200 mg	R/b O	17,34 €
Posol. 200 à 300 mg p.j. en 1 à 2 prises		

VISANNETTE (Bayer)

diénoGEST compr. 84 x 2 mg	R/	134,22 €
Posol. endométriose: 2 mg p.j. en 1 prise		

6.6.2. VOIE TRANSDERMIQUE**PROGESTOGEL (Besins)**

progestérone gel transderm. 80 g 10 mg/1 g	R/	9,11 €
--	----	--------

6.6.3. VOIE VAGINALE*CRINONE (Merck)*

progestérone (micronisé)
gel vag. (unidose) [8 %]
15 x 90 mg/1,125 g R/ 49,95 €

UTROGESTAN (Besins)

progestérone (micronisé)
caps. molle vag.
45 x 200 mg R/b Q 21,15 €

6.6.4. VOIE PARENTÉRALE*INPROSUB (Goodlife)*

progestérone
sol. inj. i.m./s.c. [flac.]
7 x 25 mg/1,119 ml R/ 45,18 €

6.7. Antiprogestatifs

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative.

Positionnement

– La mifépristone est utilisée pour l'interruption volontaire de grossesse et pour l'induction du travail lors de mort *in utero*.

Contre-indications

- **Allaitement.**
- Insuffisance surrénale.
- Asthme grave.
- Grossesse ectopique.

Effets indésirables

- Saignements vaginaux et contractions utérines.
- Troubles gastro-intestinaux, rash.

Grossesse et allaitement

- **L'allaitement est une contre-indication.**

Note

La mifépristone ne peut être délivrée que dans une pharmacie hospitalière sur présentation d'une prescription et d'une attestation d'un médecin, en double exemplaire. Une information détaillée peut être obtenue auprès du pharmacien hospitalier.

MIFEGYNE (Pharma Logistics) 

mifépristone		
compr.		
3 x 200 mg	U.H.	[56 €]

6.8. Lactation et hyperprolactinémie

Positionnement

– Stimulation de la lactation

- Voir *Folia de novembre 2017*.

• La dompéridone est parfois utilisée pour stimuler la lactation mais un effet cliniquement pertinent n'est pas prouvé dans la majorité des cas. La dompéridone (maximum 3 x 10 mg par jour) peut être envisagée uniquement chez les mères d'enfants prématurés chez qui la production de lait est réellement insuffisante malgré un soutien optimal. Un traitement de courte durée est préconisé (1 à 2 semaines). Il convient de prendre en compte les effets indésirables et interactions de la dompéridone lors de l'instauration du traitement (voir 3.4.1.). Cette indication n'est pas reprise dans le RCP de la dompéridone.

- Le métoclopramide est à déconseiller.

– Suppression de la lactation

- Voir *Folia de novembre 2014*.

• Pour supprimer la lactation, on utilise les agonistes dopaminergiques bromocriptine et cabergoline, deux dérivés de l'ergot. La bromocriptine est surtout utilisée dans la maladie de Parkinson et est discutée au point 10.6.2.

• Etant donné les effets indésirables des médicaments proposés, des mesures non médicamenteuses (p.ex. soutien adéquat des seins, application de compresses froides) sont à préférer pour la prévention et la suppression de la lactation, et on aura recours si nécessaire à un analgésique tel que le paracétamol.

– Hyperprolactinémie

- Dans l'hyperprolactinémie, on utilise la cabergoline et le quinagolide (qui n'est pas un dérivé de l'ergot).

Indications (synthèse du RCP)

- Cabergoline: suppression de la lactation et hyperprolactinémie.
- Quinagolide: hyperprolactinémie.

Contre-indications

- Cabergoline: psychose, affections cardio-vasculaires sévères, réactions inflammatoires de type fibrose ou valvulopathie, ou antécédents; hypertension non contrôlée; hypertension artérielle gravidique, (pré-)éclampsie.
- Quinagolide: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Hypotension orthostatique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.
- Comportement compulsif, p.ex. jeux pathologiques [voir *Folia de septembre 2007*] et hypersexualité en cas d'utilisation chronique des agonistes dopaminergiques.
- Cabergoline: rarement aussi, comme avec les autres dérivés de l'ergot (voir 10.6.2.), réactions inflammatoires telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétro-péritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée, spasmes vasculaires, hallucinations, réactions psychotiques.

Grossesse et allaitement

- En cas de désir de grossesse lors du traitement de l'hyperprolactinémie, la prise de bromocriptine, de cabergoline ou de quinagolide doit être interrompue dès que le diagnostic de grossesse est posé. En cas de tumeur hypophysaire importante, le traitement est parfois poursuivi pendant la grossesse, sous surveillance rapprochée.
- En l'absence de désir de grossesse, il est préférable d'instaurer une contraception non hormonale.

Cabergoline*Posol.*

- prévention de la lactation: une seule prise de 1 mg le premier jour du post-partum
- suppression de la lactation: 0,25 mg toutes les 12 h pendant 2 jours

CABERGOLINE TEVA (Teva)

cabergoline compr. (séc.) 2 x 0,5 mg	R/	22,35 €
--	----	---------

DOSTINEX (Pfizer)

cabergoline compr. (séc.) 2 x 0,5 mg	R/	29,50 €
--	----	---------

SOSTILAR (Pfizer)

cabergoline compr. (séc.) 8 x 0,5 mg	R/b! O	34,22 €
--	--------	---------

Quinagolide*NORPROLAC (Ferring) 0,10*

phase I quinagolide (chlorhydrate) 25 µg compr. (3)	R/b! O	8,97 €
---	--------	--------

phase II quinagolide (chlorhydrate) 50 µg compr. (3) 6 (3+3)	R/b! O	37,99 €
---	--------	---------

quinagolide (chlorhydrate) compr. 30 x 75 µg	R/b! O	37,99 €
--	--------	---------

6.9. Médicaments divers utilisés en gynéco-obstétrique

Positionnement

– L'extrait sec de *Vitex agnus-castus* est proposé sans beaucoup d'arguments dans le traitement du syndrome prémenstruel [voir *Folia de juin 2014*].

Effets indésirables

– Réactions allergiques, céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux.

Interactions

– En raison des effets dopaminergiques et estrogéniques des fruits de *Vitex agnus-castus*, des interactions avec des agonistes et antagonistes dopaminergiques, des estrogènes et des antiestrogènes ne peuvent être exclues.

Précautions particulières

– La prudence s'impose chez les patientes avec des tumeurs estrogénodépendantes ou des troubles hypothalamo-hypophysaires (p.ex. prolactinome), ou des antécédents.

DONNAFYTA PREMENS (Will-Pharma)

Vitex agnus-castus (extrait sec)

compr. pellic.

30 x 4 mg

90 x 4 mg

8,68 €

20,76 €

7. Système urogénital

- 7.1. Troubles de la fonction vésicale
- 7.2. Hypertrophie bénigne de la prostate
- 7.3. Troubles de l'érection
- 7.4. Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux

Les médicaments utilisés dans les infections urogénitales sont repris en 11.1.; les médicaments utilisés dans les affections néoplasiques sont repris en 5. *Système hormonal* et 13. *Médicaments antitumoraux*. Dans l'énurésie nocturne et la nycturie, on utilise parfois aussi des médicaments (surtout la desmopressine, voir 5.5.2.), en plus de l'approche non médicamenteuse.

7.1. TROUBLES DE LA FONCTION VÉSICALE

Positionnement

- Voir la Fiche de transparence «Prise en charge de l'incontinence urinaire».
- Des mesures non médicamenteuses (restriction hydrique le soir, perte de poids en cas d'obésité, entraînement vésical et renforcement des muscles pelviens) améliorent l'incontinence urinaire et constituent la première étape de la prise en charge. Il existe peu d'études rigoureuses ayant comparé une prise en charge médicamenteuse à une prise en charge non médicamenteuse, ou à une association des deux.
- *Instabilité vésicale avec incontinence (syn. incontinence d'urgence ou incontinence impérieuse) ou sans incontinence*

- Les anticholinergiques procurent une amélioration symptomatique modeste; l'efficacité des différents anticholinergiques est comparable, et l'effet placebo est important.
- Le mirabégron, un agoniste des récepteurs β_3 -adrénergiques, n'est pas plus efficace que les anticholinergiques et est associé à un risque accru d'effets indésirables [voir *Folia de décembre 2016*].
- Le flavoxate n'est plus recommandé dans la prise en charge de l'incontinence d'urgence, et a été retiré du marché en novembre 2018.
- La toxine botulique (voir 10.8.) est proposée dans certains cas de dysfonction vésicale résistants au traitement.
- *Incontinence d'effort (syn. incontinence de stress)*
 - Les exercices de renforcement du plancher pelvien sont la base de la prise en charge, les médicaments n'ont pas de rôle important.
 - La duloxétine (un antidépresseur, voir 10.3.2.2.) a une efficacité très limitée. L'association de la duloxétine à des exercices pelviens n'apporte

pas de plus-value pertinente du point de vue clinique par rapport aux exercices pelviens seuls.

- *Atonie vésicale*: le bétanéchol, un parasymphaticomimétique, est proposé, mais son utilisation est controversée. Les α -bloquants sont utilisés mais ils n'ont aucun effet sur la contractilité de la vessie et cette indication ne figure pas dans le RCP.
- *Incontinence par regorgement*: la prise en charge dépend de son étiologie et requiert souvent un auto-sondage intermittent ou une intervention chirurgicale.
- On utilise de plus en plus la classification des troubles de la fonction vésicale suivante:
 - Symptômes dus à des troubles de remplissage de la vessie: incontinence d'effort, instabilité vésicale, nycturie, énurésie.
 - Symptômes dus à des problèmes de vidange vésicale: obstruction (voir 7.2.), dysfonctionnement du sphincter, atonie vésicale.

7.1.1. Médicaments de l'instabilité vésicale

Positionnement

- Voir 7.1.

Indications (synthèse du RCP)

- Incontinence d'urgence due à une instabilité vésicale.

Contre-indications

- Darifénacine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique), propivéline, solifénacine, toltérodine: celles des anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).
- Mirabégron: hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Solifénacine: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Darifénacine, fésotérodine, oxybutynine (aussi par voie transdermique),

propivéridine, solifénacine, toltérodine: effets anticholinergiques périphériques et centraux (voir *Intro.6.2.3.*), en particulier chez les personnes âgées (risque de troubles cognitifs). Avec l'oxybutyline par voie orale, le risque de sécheresse buccale est plus important que celui lié à l'usage de l'oxybutyline par voie transdermique ou à l'usage des anticholinergiques plus récents.

– Oxybutyline par voie transdermique: aussi des réactions cutanées.

– Flavoxate: douleurs abdominales, vertiges.

– Mirabégron: infections urinaires, troubles gastro-intestinaux, céphalées, tachycardie, fibrillation auriculaire; rarement: hypertension artérielle sévère, crise hypertensive, accidents cardiaques et accidents vasculaires cérébraux.

Interactions

– Anticholinergiques: risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (entre autres antipsychotiques, antidépresseurs), et diminution de l'effet des gastroprokinétiques.

– La darifénacine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Fésotérodine, oxybutyline et solifénacine sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le mirabégron est un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La toltérodine est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Anticholinergiques: prudence chez les personnes âgées.

– Mirabégron: prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique; un contrôle de la pression artérielle est recommandé en début de traitement et régulièrement pendant le traitement [voir *Folia de janvier 2016*].

Darifénacine

Posol. 7,5 à 15 mg p.j. en 1 prise

EMSELEX (Merus Labs Luxco)

darifénacine (bromhydrate)

compr. lib. prol.			
28 x 7,5 mg	R/		26,85 €
98 x 7,5 mg	R/b! O		69,60 €
28 x 15 mg	R/		44,03 €
98 x 15 mg	R/b! O		131,62 €

Fésotérodine

Posol. 4 à 8 mg p.j. en 1 prise

TOVIAZ (Pfizer) G_{II}

fésotérodine, fumarate

compr. lib. prol.

28 x 4 mg	R/b! O		50,16 €
84 x 4 mg	R/b! O		110,16 €
28 x 8 mg	R/b! O		55,57 €
84 x 8 mg	R/b! O		122,26 €
100 x 8 mg	R/b! O		134,84 €

Flavoxate

La spécialité Urispas® n'est plus commercialisée depuis novembre 2018.

Mirabégron

Posol. 50 mg p.j. en 1 prise

BETMIGA (Astellas) G_{II}

mirabégron

compr. lib. prol.

30 x 25 mg	R/		54,72 €
90 x 25 mg	R/		130,00 €
30 x 50 mg	R/		54,72 €
90 x 50 mg	R/		130,00 €

Oxybutyline

Posol.

- per os: 10 à 15 mg p.j. en 2 à 3 prises

- voie transdermique: 1 dispositif transdermique 2 x par semaine

DITROPAN (Sanofi Belgium)

oxybutyline, chlorhydrate

compr. (séc.)

30 x 5 mg	R/b!cx O		8,25 €
100 x 5 mg	R/b!cx O		12,58 €

KENTERA (Eurocept)

oxybutyline

dispositif transderm.

8 x 3,9 mg/24 h (36 mg/39 cm ²)	R/		45,81 €
24 x 3,9 mg/24 h (36 mg/39 cm ²)	R/		98,05 €

OXYBUTYNINE EG (Eurogenerics)

oxybutyline, chlorhydrate

compr. (séc.)

30 x 5 mg	R/b!cx O		6,32 €
100 x 5 mg	R/b!cx O		8,80 €

Propivéridine

Posol. 15 à 30 mg p.j. en 1 à 2 prises (en 1 prise pour lib. modifiée)

MICTONET (Takeda) G_{II}

propivéridine, chlorhydrate

compr. enr.

56 x 5 mg	R/		25,90 €
168 x 5 mg	R/		57,29 €

MICTONORM (Takeda) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$

propivérine, chlorhydrate compr. enr.		
56 x 15 mg	R/	25,90 €
168 x 15 mg	R/	57,29 €
gél. lib. modif. Uno		
28 x 30 mg	R/	25,90 €
84 x 30 mg	R/	57,29 €

Solifénacine

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise

VESICARE (Astellas) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$

solifénacine, succinate compr. pellic.		
30 x 5 mg	R/	54,72 €
90 x 5 mg	R/b! ○	115,25 €
200 x 5 mg	R/	201,00 €
30 x 10 mg	R/	80,00 €
90 x 10 mg	R/b! ○	153,20 €

Toltérodine

Posol. 4 mg p.j. (2 mg p.j. en cas d'insuffisance hépatique ou rénale) en 2 prises (en 1 prise pour lib. prolongée)

DETRUSITOL (Pfizer) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$

toltérodine, tartrate compr. pellic.		
56 x 2 mg	R/	47,45 €
gél. lib. prol. Retard		
84 x 4 mg	R/b! ○	41,47 €

TOLTERODINE TEVA (Teva) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$

toltérodine, tartrate gél. lib. prol. Retard		
28 x 4 mg	R/b! ⊖	21,03 €
84 x 4 mg	R/b! ⊖	29,92 €

TOLTERODIN SANDOZ (Sandoz) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$

toltérodine, tartrate gél. lib. prol.		
28 x 4 mg	R/b! ⊖	20,94 €
84 x 4 mg	R/b! ○	41,47 €

UROLINA (Mithra) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$

toltérodine, tartrate gél. lib. prol.		
28 x 4 mg	R/	17,25 €
84 x 4 mg	R/b! ⊖	25,38 €

7.1.2. Médicaments de l'incontinence d'effort

La duloxétine est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, qui est aussi utilisé comme antidépresseur (voir 10.3.2.2.).

Positionnement

– Voir 7.1.

Indications (synthèse du RCP)

– Incontinence d'effort chez la femme (en cas d'efficacité insuffisante des mesures non médicamenteuses).

Contre-indications

– Hypertension non contrôlée.

– Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO.

– Insuffisance rénale sévère.

– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Les effets indésirables des antidépresseurs (voir 10.3.), surtout nausées, constipation, sécheresse buccale, somnolence, tendance suicidaire [voir *Folia de juillet 2006*], céphalées et hémorragies; manifestations de sevrage (p.ex. tremblements, vertiges, nausées, diarrhée) en cas d'arrêt brutal du traitement.

Grossesse et allaitement

– La duloxétine, comme les autres antidépresseurs, est déconseillée pendant la grossesse (voir 10.3.).

Interactions

– Syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à action sérotoninergique (voir *Intro.6.2.4.*).

– La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Duloxétine

Posol. 80 mg p.j. en 2 prises

YENTREVE (Eli Lilly) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$

duloxétine (chlorhydrate) gél. gastro-résist.		
56 x 20 mg	R/	57,69 €
56 x 40 mg	R/	57,69 €

7.1.3. Médicaments de l'atonie vésicale

Le bétanéchol, un parasymphaticomimétique, est un dérivé d'ammonium quaternaire de l'acétylcholine.

Positionnement

– Voir 7.1.

Contre-indications

– Obstruction urogénitale ou gastro-intestinale, asthme.

Effets indésirables

– Stimulation cholinergique (nausées, vomissements, sudation, salivation, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension).

Béthanéchol

Posol. jusqu'à 50 mg p.j. en 3 à 4 prises

MYOCHOLINE-GLENWOOD (BePharBel)

béthanéchol, chlorure compr. (séc.) 50 x 10 mg	R/	16,76 €
--	----	---------

7.2. HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE**Positionnement**

– Voir Fiche de transparence «Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate».

– Etant donné la présentation variable des plaintes, une attitude expectative peut être observée en présence de symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate. Chez bon nombre de patients, il suffit de donner des conseils généraux et informer que l'effet des médicaments n'est que symptomatique. Le «International Prostate Symptom Score» (IPSS-score) peut éventuellement être utilisé comme aide à la décision thérapeutique.

– En présence de symptômes modérément sévères d'hypertrophie de la prostate, les α_1 -bloquants sont souvent un premier choix. Ils entraînent un bénéfice limité sur les scores et les paramètres urodynamiques; le bénéfice apparaît au cours du premier mois. Les différents α_1 -bloquants ont probablement la même efficacité; ils n'influencent pas le volume prostatique.

– Les inhibiteurs de la 5 α -réductase ont un effet limité et d'apparition lente sur les symptômes. Il faut attendre 6 mois pour pouvoir évaluer leur effet. Chez les patients avec un volume prostatique fortement augmenté (≥ 30 ml), ils peuvent diminuer le risque de rétention urinaire. A l'arrêt du traitement, le volume de la prostate augmente à nouveau.

– α_1 -bloquant + inhibiteur de la 5 α -réductase: une telle association offre, en cas d'augmentation importante du volume de la prostate, un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo sur les plaintes urinaires. Aucune supériorité n'a cependant été démontrée par rapport à l'utilisation d'un α_1 -bloquant seul. Avec l'association, on observe toutefois moins de rétention aiguë et de recours à la chirurgie.

– Solifénacine (un anticholinergique, voir 7.1.1.) + tamsulosine: cette association ne présente pas de plus-value par rapport aux α_1 -bloquants en monothérapie; les effets indésirables sont ceux des deux composants, et une telle

association fixe ne permet pas d'adapter la posologie.

– Tadalafil: un effet modeste sur les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate a été observé avec de faibles doses de tadalafil (5 mg p.j.), un médicament également utilisé dans les troubles de l'érection (voir 7.3.1.), mais sa signification clinique n'est pas claire. Il peut être envisagé chez les patients avec des plaintes concomitantes de la fonction érectile.

– Extrait de *Serenoa repens*: il s'agit de différents extraits de fruits de *Serenoa repens* (syn. *Sabal serrulata* ou palmier scie). Dans quelques études, le *Serenoa repens* a donné un résultat comparable au finastéride et aux α_1 -bloquants. Dans des études récentes réalisées avec un extrait non disponible en Belgique, aucune supériorité n'a été constatée par rapport au placebo.

– Un traitement invasif, comme la chirurgie, est la meilleure approche en cas de symptômes sévères ou de complications.

7.2.1. Alpha₁-bloquants

Les α_1 -bloquants ont un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses au niveau de l'urètre prostatique et du col vésical, mais aussi au niveau des vaisseaux sanguins.

Positionnement

– Voir 7.2.

– L'alfuzosine, la silodosine et la tamsulosine ne sont enregistrées que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. La térazosine est aussi enregistrée pour le traitement de l'hypertension. La prazosine est utilisée exclusivement dans l'hypertension, et figure en 1.1.1.

Indications (synthèse du RCP)

– Hypertrophie bénigne de la prostate.

Contre-indications

– Antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope.

Effets indésirables

– Hypotension orthostatique et vertiges, surtout chez les personnes âgées et en association à d'autres antihypertenseurs.

– Fatigue et sédation, céphalées.

– Troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde surtout avec la silodosine, anéjaculation).

– Syndrome de l'iris flasque (*Floppy Iris Syndrome*) lors d'une opération de la cataracte (surtout avec la tamsulosine) [voir *Folia de janvier 2007* et *Folia de mars 2010*].

– Tamsulosine: aussi réactions allergiques (démangeaisons, rash, rarement angioœdème).

Interactions

– Hypotension orthostatique plus marquée en cas d'association à d'autres antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine ou des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

– La silodosine est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Prévenir les patients du risque d'hypotension orthostatique lors de l'instauration du traitement; augmenter la dose de manière progressive.

Alfuzosine

Posol.
hypertrophie bénigne de la prostate:
10 mg p.j. en 1 à 2 prises

ALFUZOSINE SANDOZ (Sandoz)

alfuzosine, chlorhydrate compr. lib. prol.		
60 x 5 mg	R/	27,18 €
30 x 10 mg	R/	18,50 €
60 x 10 mg	R/	37,38 €

XATRAL (Sanofi Belgium)

alfuzosine, chlorhydrate compr. lib. prol. Retard		
56 x 5 mg	R/	35,89 €
compr. lib. prol. Uno		
30 x 10 mg	R/	37,73 €

Silodosine

Posol.
hypertrophie bénigne de la prostate:
4 à 8 mg p.j. en 1 prise

SILODYX (Zambon) 

silodosine gél.		
30 x 4 mg	R/	26,10 €
30 x 8 mg	R/	26,10 €
90 x 8 mg	R/	48,36 €

Tamsulosine

Posol.
hypertrophie bénigne de la prostate:
0,4 mg p.j. en 1 prise

OMIC (Astellas)

tamsulosine, chlorhydrate compr. lib. prol. Ocas		
30 x 0,4 mg	R/	40,45 €
90 x 0,4 mg	R/	90,88 €
200 x 0,4 mg	R/	149,50 €

OMIC (PI-Pharma)

tamsulosine, chlorhydrate compr. lib. prol. Ocas		
90 x 0,4 mg	R/	90,88 €
(importation parallèle)		

RANOMAX (Apotex)

tamsulosine, chlorhydrate gél. lib. prol.		
30 x 0,4 mg	R/	18,00 €
100 x 0,4 mg	R/	30,99 €
200 x 0,4 mg	R/	48,00 €

TAMSULOSINE EG (Eurogenerics)

tamsulosine, chlorhydrate compr. lib. prol.		
90 x 0,4 mg	R/	38,40 €
200 x 0,4 mg	R/	55,00 €
gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	19,50 €
90 x 0,4 mg	R/	38,40 €
200 x 0,4 mg	R/	55,00 €

TAMSULOSINE EG (PI-Pharma)

tamsulosine, chlorhydrate gél. lib. modif.		
90 x 0,4 mg	R/	38,40 €
(importation parallèle)		

TAMSULOSINE HCL YAMANOUCI (Astellas)

tamsulosine, chlorhydrate gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	23,00 €
90 x 0,4 mg	R/	49,50 €
200 x 0,4 mg	R/	83,75 €

TAMSULOSINE HCL YAMANOUCI (PI-Pharma)

tamsulosine, chlorhydrate gél. lib. modif.		
90 x 0,4 mg	R/	49,50 €
(importation parallèle)		

TAMSULOSINE MYLAN (Mylan)

tamsulosine, chlorhydrate gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	20,20 €
90 x 0,4 mg	R/	27,98 €
200 x 0,4 mg	R/	54,95 €

TAMSULOSINE SANDOZ (Sandoz)

tamsulosine, chlorhydrate compr. lib. prol.		
30 x 0,4 mg	R/	18,27 €
90 x 0,4 mg	R/	30,00 €
200 x 0,4 mg	R/	54,98 €
gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	18,27 €
90 x 0,4 mg	R/	30,00 €
200 x 0,4 mg	R/	54,98 €

TAMSULOSINE TEVA (Teva)

tamsulosine, chlorhydrate gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	19,80 €
90 x 0,4 mg	R/	29,95 €
200 x 0,4 mg	R/	48,50 €

TAMSULOSINE TEVA (Impexco)

tamsulosine, chlorhydrate gél. lib. modif.		
30 x 0,4 mg	R/	19,80 €
90 x 0,4 mg	R/	29,95 €
200 x 0,4 mg	R/	48,50 €
(importation parallèle)		

Térazosine

Posol.
hypertrophie bénigne de la prostate
1 mg p.j., augmenter progressivement
jusqu'à 5 à 10 mg p.j., en 1 prise
hypertension
1 à 2 mg p.j. en 1 prise

HYTRIN (Amdipharm)

térazosine (chlorhydrate)			
compr.			
10 x 1 mg	R/b!	○	6,49 €
28 x 2 mg	R/b!	○	11,82 €
28 x 5 mg	R/b!	○	18,61 €
28 x 10 mg	R/b!	○	24,72 €

TERAZOSABB (Amdipharm)

térazosine (chlorhydrate)			
compr.			
10 x 1 mg	R/b!	⊖	5,61 €
28 x 2 mg	R/b!	⊖	8,47 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	17,53 €
28 x 5 mg	R/b!	⊖	13,60 €
84 x 5 mg	R/b!	⊖	32,41 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	20,03 €
84 x 10 mg	R/b!	⊖	45,64 €

TERAZOSABB (PI-Pharma)

térazosine (chlorhydrate)			
compr.			
84 x 5 mg	R/b!	⊖	32,41 €
84 x 10 mg	R/b!	⊖	45,64 €
(importation parallèle)			

TERAZOSINE EG (Eurogenerics)

térazosine (chlorhydrate)			
compr. (séc.)			
28 x 2 mg	R/b!	⊖	8,58 €
98 x 2 mg	R/b!	⊖	18,69 €
compr.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	13,88 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	32,87 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	20,50 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	45,89 €

TERAZOSINE SANDOZ (Sandoz)

térazosine (chlorhydrate)			
compr. (séc.)			
98 x 2 mg	R/b!	⊖	18,68 €
compr.			
56 x 5 mg	R/b!	⊖	23,03 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	32,86 €

7.2.2. Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Le finastéride et le dutastéride diminuent le volume de la prostate par inhibition de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone.

Positionnement

– Voir 7.2.
– Le finastéride est parfois aussi utilisé à faibles doses dans l'alopecie androgénique. L'effet est temporaire et limité, et son innocuité à long terme est peu connue [voir *Folia de juillet 2017*]. Cette indication ne figure pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

– Hypertrophie bénigne de la prostate avec un volume prostatique \geq 30 ml.

Contre-indications

– Grossesse.

Effets indésirables

– Effets antiandrogéniques: troubles de l'érection, diminution de la libido, troubles de l'éjaculation, gynécomastie. Douleur au niveau des testicules.
– Prise de poids; rash.
– Troubles dépressifs (rare) [voir *Folia de juillet 2017*].
– Diminution de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dont il faut tenir compte lors du dépistage du carcinome de la prostate.
– Suspicion d'un risque accru de cancer du sein chez l'homme [voir *Folia de novembre 2010*].
– Les suspicions d'un risque accru de tumeurs prostatiques de haut grade n'ont pas été confirmées dans des études récentes. On n'a pas non plus constaté d'effet protecteur contre le cancer de la prostate chez les patients présentant une prédisposition familiale.

Grossesse et allaitement

– Le finastéride et le dutastéride sont tératogènes. Il est dès lors recommandé que les hommes qui prennent ces produits utilisent un préservatif lors de rapports sexuels avec une femme enceinte ou pouvant le devenir. Les femmes enceintes ne peuvent pas manipuler des médicaments à base de finastéride ou de dutastéride.

Interactions

– Le dutastéride est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Il est recommandé d'exclure un cancer de la prostate avant d'instaurer un traitement.

Dutastéride

Posol. 0,5 mg p.j. en 1 prise

AVODART (GSK)

dutastéride			
caps. molle			
30 x 0,5 mg	R/		44,83 €

AVODART (Impexeco)

dutastéride			
caps. molle			
30 x 0,5 mg	R/		44,83 €
(importation parallèle)			

AVODART (PI-Pharma)

dutastéride			
caps. molle			
30 x 0,5 mg	R/		44,83 €
(importation parallèle)			

DUTASTERIDE KRKA (KRKA)			
dutastéride caps. molle 30 x 0,5 mg	R/		27,00 €
DUTASTERIDE SANDOZ (Sandoz)			
dutastéride caps. molle 30 x 0,5 mg	R/		29,00 €
90 x 0,5 mg	R/		58,00 €
PROSTATEX (Aptex)			
dutastéride caps. molle 30 x 0,5 mg	R/		26,50 €
100 x 0,5 mg	R/		64,00 €

Finastéride

Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

FINASTERIDE EG (Eurogenerics)			
finastéride compr. pellic. 30 x 5 mg	R/		28,54 €
60 x 5 mg	R/		39,60 €
100 x 5 mg	R/		59,30 €
FINASTERIDE MYLAN (Mylan)			
finastéride compr. pellic. 28 x 5 mg	R/		18,00 €
112 x 5 mg	R/		45,00 €
FINASTERIDE SANDOZ (Sandoz)			
finastéride compr. pellic. 30 x 5 mg	R/		28,51 €
60 x 5 mg	R/		39,58 €
100 x 5 mg	R/		59,28 €
FINASTERIDE TEVA (Teva)			
finastéride compr. pellic. 30 x 5 mg	R/		25,00 €
100 x 5 mg	R/		54,30 €
PROSCAR (MSD)			
finastéride compr. pellic. 28 x 5 mg	R/		38,08 €

7.2.3. Associations

Positionnement

– Voir 7.2.

COMBODART (GSK)			
dutastéride 0,5 mg tamsulosine, chlorhydrate 0,4 mg gél. lib. modif. 30	R/		44,83 €
90	R/		93,31 €
Posol. 1 gél. p.j.			

VESOMNI (Astellas) G_{II}			
solfénacine, succinate 6 mg tamsulosine, chlorhydrate 0,4 mg compr. lib. modif. 30	R/		54,72 €
90	R/		117,05 €
Posol. 1 compr. p.j.			

7.2.4. Médicaments à base de plantes

Positionnement

– Voir 7.2.

Précautions particulières

– Etant donné la possibilité d'effets indésirables gastro-intestinaux, il est recommandé de prendre le médicament au cours du repas.

Serenoa repens

Posol. 320 mg p.j. en 1 prise

A.VOGEL PROSTAFORCE (Biohorma)			
Serenoa repens (extrait) caps. molle 30 x 320 mg			14,95 €
PROSTASERENE (Therabel)			
Serenoa repens (extrait) caps. molle 30 x 320 mg			18,30 €
PROSTA URGENIN (Meda Pharma)			
Serenoa repens (extrait) caps. molle 30 x 320 mg			17,77 €

7.3. TROUBLES DE L'ÉRECTION

Positionnement

– L'arrêt du tabagisme, la perte de poids en cas d'obésité, une consommation d'alcool limitée et l'exercice physique ont un effet positif sur la dysfonction érectile.

– En cas de dysfonction érectile d'origine principalement psychogène, il est préférable de donner des explications et des conseils au patient et, si nécessaire, de le référer vers un médecin spécialiste; les médicaments ne sont indiqués qu'en traitement d'appoint de courte durée.

– En cas de dysfonction érectile d'origine principalement somatique, la prescription d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 sera envisagée.

– Les injections intracaverneuses et les applications locales au niveau du méat urétral de l'alprostadil doivent être réservées à des problèmes urologiques spécifiques.

– La yohimbine est utilisée depuis longtemps sans arguments dans les troubles de l'érection.

7.3.1. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

L'avanafil, le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil entraînent une érection en cas de stimulation sexuelle.

Positionnement

– Voir 7.3.

Indications (synthèse du RCP)

- Troubles de l'érection d'origines diverses.
- Tadalafil 5 mg: aussi hypertrophie bénigne de la prostate (voir 7.2.).
- Sildénafil et tadalafil: aussi hypertension artérielle pulmonaire (voir 1.13.).

Contre-indications

- Utilisation concomitante de dérivés nitrés, de molsidomine, d' α_1 -bloquants ou de riociguat (risque d'hypotension sévère).
- Hypotension (systolique < 90 mmHg), angor instable, accident vasculaire cérébral récent ou infarctus du myocarde récent.
- Névrite optique ischémique.
- Drépanocytose.
- Insuffisance hépatique.
- Avanafil: aussi insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Céphalées, bouffées de chaleur, dyspepsie, nausées.
- Hypotension, vertiges, rarement AVC/AIT et infarctus du myocarde.
- Troubles visuels transitoires; des cas de névrite optique ischémique ont été rapportés [voir *Folia de novembre 2006*].
- Priapisme (surtout en cas d'anomalies anatomiques du pénis ou en cas de drépanocytose).
- Aggravation des apnées du sommeil.

Interactions

- Hypotension sévère en cas d'association à des antihypertenseurs, des dérivés nitrés, la molsidomine, des α_1 -bloquants ou le riociguat (voir aussi la rubrique «Contre-indications»); aussi en association avec l'alcool.
- Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- L'innocuité de ces médicaments en cas d'affection hépatique grave, d'hypotension, d'accident cardio- ou cérébrovasculaire récent, ou de troubles dégénératifs héréditaires de la rétine n'est pas établie.

Posologie

- Pour ces préparations, la prise doit avoir lieu 30 minutes à une heure avant les rapports sexuels. L'effet de l'avanafil, du sildénafil et du vardénafil persiste

pendant plusieurs heures; le tadalafil agit plus de 24 heures en raison de sa plus longue demi-vie.

Avanafil

Posol. 50 à 200 mg (max. 1 x p.j.)

SPEEDRA (Menarini) GII

avanafil			
compr.			
4 x 50 mg	R/		21,21 €
12 x 50 mg	R/		43,78 €
4 x 100 mg	R/		27,16 €
12 x 100 mg	R/		54,97 €
4 x 200 mg	R/		35,64 €
12 x 200 mg	R/		77,36 €

Sildénafil

Posol. 25 à 100 mg (max. 1 x p.j.)

SILDENAFIL APOTEX (Apotex) GII

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/		6,99 €
4 x 50 mg	R/		11,80 €
12 x 50 mg	R/		13,80 €
24 x 50 mg	R/		26,50 €
4 x 100 mg	R/		14,50 €
12 x 100 mg	R/		27,00 €
24 x 100 mg	R/		48,00 €
compr. à croquer			
4 x 100 mg	R/		14,50 €
12 x 100 mg	R/		27,00 €
24 x 100 mg	R/		48,00 €

SILDENAFIL EG (Eurogenerics) GII

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/		12,41 €
4 x 50 mg	R/		12,89 €
12 x 50 mg	R/		14,99 €
24 x 50 mg	R/		27,40 €
4 x 100 mg	R/		15,39 €
12 x 100 mg	R/		29,99 €
24 x 100 mg	R/		54,90 €

SILDENAFIL MYLAN (Mylan) GII

sildénafil (citrate)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/		7,00 €
4 x 50 mg	R/		13,00 €
12 x 50 mg	R/		13,98 €
24 x 50 mg	R/		27,40 €
36 x 50 mg	R/		36,87 €
48 x 50 mg	R/		42,21 €
4 x 100 mg	R/		15,00 €
12 x 100 mg	R/		27,98 €
24 x 100 mg	R/		54,51 €

SILDENAFIL SANDOZ (Sandoz) GII

sildénafil (citrate)			
compr. (séc.)			
4 x 25 mg	R/		11,99 €
compr. (séc. en 4)			
4 x 50 mg	R/		12,88 €
12 x 50 mg	R/		14,98 €
24 x 50 mg	R/		29,96 €
4 x 100 mg	R/		15,38 €
12 x 100 mg	R/		29,98 €
24 x 100 mg	R/		59,96 €

SILDENAFIL TEVA (Teva) \mathcal{G} ₁

sildénafil (citrale)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/	10,90 €	
4 x 50 mg	R/	12,60 €	
12 x 50 mg	R/	14,75 €	
24 x 50 mg	R/	27,25 €	
4 x 100 mg	R/	14,90 €	
12 x 100 mg	R/	29,50 €	
24 x 100 mg	R/	54,50 €	
compr. à croquer			
4 x 25 mg	R/	6,90 €	
24 x 50 mg	R/	26,90 €	
4 x 100 mg	R/	14,70 €	
12 x 100 mg	R/	27,50 €	
24 x 100 mg	R/	49,40 €	

SILDENON (Mithra) \mathcal{G} ₁

sildénafil (citrale)			
compr. pellic.			
4 x 50 mg	R/	6,42 €	
4 x 100 mg	R/	7,67 €	
12 x 100 mg	R/	14,99 €	

VERVENTI (Pfizer) \mathcal{G} ₁

sildénafil (citrale)			
compr. pellic.			
12 x 50 mg	R/	54,00 €	
4 x 100 mg	R/	19,80 €	
12 x 100 mg	R/	54,00 €	
24 x 100 mg	R/	88,80 €	

VIAGRA (Pfizer) \mathcal{G} ₁

sildénafil (citrale)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/	38,30 €	
4 x 50 mg	R/	44,71 €	
12 x 50 mg	R/	113,74 €	
4 x 100 mg	R/	49,37 €	
12 x 100 mg	R/	127,73 €	

VIZARSIN (KRKA) \mathcal{G} ₁

sildénafil (citrale)			
compr. pellic.			
4 x 25 mg	R/	6,90 €	
4 x 50 mg	R/	11,80 €	
12 x 50 mg	R/	13,80 €	
4 x 100 mg	R/	14,50 €	
12 x 100 mg	R/	27,00 €	
compr. orodisp.			
4 x 50 mg	R/	13,00 €	
12 x 50 mg	R/	14,99 €	
24 x 50 mg	R/	28,11 €	
4 x 100 mg	R/	15,39 €	
12 x 100 mg	R/	29,99 €	
24 x 100 mg	R/	49,42 €	

Tadalafil

Posol.
troubles de l'érection: 10 à 20 mg (max. 1 x p.j.)
hypertrophie bénigne de la prostate:
5 mg p.j.

CIALIS (Eli Lilly) \mathcal{G} ₁

tadalafil			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/	99,59 €	
84 x 5 mg	R/	237,07 €	
4 x 10 mg	R/	57,95 €	
4 x 20 mg	R/	57,95 €	
8 x 20 mg	R/	100,93 €	
12 x 20 mg	R/	146,29 €	
(Cialis 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)			

TADALAFIL EG (Eurogenerics) \mathcal{G} ₁

tadalafil			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/	36,98 €	
98 x 5 mg	R/	101,84 €	
12 x 10 mg	R/	40,82 €	
12 x 20 mg	R/	40,82 €	
24 x 20 mg	R/	81,64 €	
(Tadalafil EG 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)			

TADALAFIL KRKA (KRKA) \mathcal{G} ₁

tadalafil			
compr. pellic. (séc.)			
4 x 20 mg	R/	13,25 €	
8 x 20 mg	R/	26,05 €	
12 x 20 mg	R/	35,84 €	
28 x 20 mg	R/	81,64 €	

TADALAFIL LILLY (Eli Lilly) \mathcal{G} ₁

tadalafil			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/	37,10 €	
84 x 5 mg	R/	88,31 €	
4 x 10 mg	R/	24,53 €	
4 x 20 mg	R/	24,53 €	
8 x 20 mg	R/	37,42 €	
12 x 20 mg	R/	51,03 €	
(Tadalafil Lilly 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)			

TADALAFIL MYLAN (Mylan) \mathcal{G} ₁

tadalafil			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/	37,00 €	
98 x 5 mg	R/	101,86 €	
4 x 20 mg	R/	13,61 €	
12 x 20 mg	R/	40,82 €	
24 x 20 mg	R/	81,64 €	
(Tadalafil Mylan 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)			

TADALAFIL SANDOZ (Sandoz) \mathcal{G} ₁

tadalafil			
compr. pellic.			
28 x 2,5 mg	R/	22,34 €	
28 x 5 mg	R/	37,00 €	
84 x 5 mg	R/	87,31 €	
4 x 10 mg	R/	23,20 €	
compr. pellic. (séc.)			
4 x 20 mg	R/	24,20 €	
12 x 20 mg	R/	44,90 €	
24 x 20 mg	R/	85,72 €	
(Tadalafil Sandoz 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP; Tadalafil Sandoz 20 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertension pulmonaire dans le RCP)			

TADALAFIL TEVA (Teva) \mathcal{G} ₁

tadalafil			
compr. pellic.			
28 x 2,5 mg	R/	22,35 €	
28 x 5 mg	R/	37,10 €	
84 x 5 mg	R/	88,31 €	
compr. pellic. (séc.)			
4 x 20 mg	R/	21,58 €	
8 x 20 mg	R/	37,60 €	
12 x 20 mg	R/	44,90 €	
24 x 20 mg	R/	85,72 €	
(Tadalafil Teva 5 mg a l'indication troubles de l'érection et hypertrophie bénigne de la prostate dans le RCP)			

Vardénafil

<i>Posol.</i> 5 à 20 mg (max. 1 x p.j.)

LEVITRA (Bayer) \mathcal{G}_{RD}

vardénafil (chlorhydrate) compr. pellic.		
4 x 5 mg	R/	12,03 €
12 x 10 mg	R/	61,37 €
4 x 20 mg	R/	48,11 €
12 x 20 mg	R/	122,74 €

VARDENAFIL KRKA (KRKA) \mathcal{G}_{RD}

vardénafil (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)		
4 x 10 mg	R/	18,86 €
12 x 10 mg	R/	40,91 €
4 x 20 mg	R/	21,45 €
12 x 20 mg	R/	55,63 €

VIVANZA (Bayer) \mathcal{G}_{RD}

vardénafil (chlorhydrate) compr. pellic.		
12 x 5 mg	R/	36,09 €
4 x 10 mg	R/	24,06 €
12 x 10 mg	R/	61,37 €
4 x 20 mg	R/	33,68 €
12 x 20 mg	R/	85,92 €

7.3.2. Yohimbine**Positionnement**

– Voir 7.3.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- élévation de la pression artérielle.
- Effets indésirables neurologiques et tachycardie à doses élevées.

YOCORAL (Infarama) \mathcal{G}_{RD}

yohimbine, chlorhydrate compr.		
50 x 5 mg	R/	25,52 €
100 x 5 mg	R/	34,79 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

7.3.3. Alprostadil

L'alprostadil (prostaglandine E₁) a des propriétés vasodilatatrices. La spécialité mentionnée ci-dessous est destinée à l'administration intracaverneuse.

Une spécialité à base d'alprostadil à administrer par voie intraveineuse (voir 1.14.) est utilisée pour maintenir ouvert le canal artériel chez des nouveau-nés présentant certaines anomalies cardiaques congénitales.

Positionnement

– Voir 7.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Troubles de l'érection: en injection intracaverneuse ou en application locale au niveau du méat urétral.

Contre-indications

– Risque d'érection prolongée (p.ex. en cas de drépanocytose, myélome multiple, leucémie), malformation pénienne, hypotension, infarctus du myocarde, syncopes, risque de thrombose, urétrite, balanite.

Effets indésirables

– Douleur locale et priapisme en cas d'utilisation intracaverneuse.
– En cas d'application locale: réactions de type brûlure, picotement et priapisme.

CAVERJECT (Pfizer)

alprostadil sol. inj. (pdr + solv.) i.cavern.		
	[flac. + ser. préremplie]	
5 x 10 µg + 1 ml solv.	R/	63,47 €
1 x 20 µg + 1 ml solv.	R/	25,71 €
5 x 20 µg + 1 ml solv.	R/	81,63 €

VYTAROS (Ferring)

alprostadil crème urétr. (unidose) [3 mg/1 g]		
4 x 300 µg/100 mg	R/	52,00 €

**7.4. MÉDICAMENTS DIVERS
DANS LES PROBLÈMES URO-
GÉNITAUX****Positionnement**

– *Arctostaphylos uva-ursi* (ou busserole) est proposé sans beaucoup de preuves scientifiques dans le traitement de la cystite non compliquée chez la femme.
– Les sels de citrate peuvent, par alcalinisation de l'urine, dissoudre ou empêcher la formation de calculs d'acide urique et de cystine. Ils sont aussi utiles dans la prévention de la formation de calculs d'oxalate de calcium récidivants, en particulier chez les patients présentant une hypocitaturie.

– La dapoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ayant l'éjaculation précoce comme indication dans le RCP [voir *Folia de janvier 2019*]. La paroxétine est aussi utilisée dans cette indication mais cette indication n'est pas reprise dans le RCP du produit. Le rapport bénéfice/risque dans cette indication pour ces deux molécules n'est pas clair.

– L'extrait d'*Echinacea purpurea* en association à une faible dose d'extrait de *Serenoa repens* est proposé sans arguments en cas de troubles mictionnels consécutifs à une hypertrophie bénigne de la prostate, et chez la femme en cas de cystalgies et d'instabilité vésicale.

– La phénazopyridine est proposée sans arguments pour divers symptômes au niveau du tractus urinaire; en cas

d'infection avérée ou fortement suspectée, on optera pour un antibactérien.

– La mercaptamine (cystéamine) est utilisée pour le traitement de la cystinose néphropathique (une maladie de surcharge).

– Le tolvaptan, un antagoniste de la vasopressine au niveau rénal, est proposé pour ralentir la progression des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte.

Contre-indications

– *Arctostaphylos uva-ursi*: insuffisance rénale.

– Dapoxétine: cardiopathie sévère, antécédents de syncope, de troubles bipolaires ou de dépression sévère, insuffisance hépatique.

– Phénazopyridine: insuffisance rénale, hépatite sévère.

– Tolvaptan: atteinte hépatique, hypovolémie, hypernatrémie.

– L'association acide citrique/citrate: aussi insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– *Arctostaphylos uva-ursi*: troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.

– Dapoxétine: ceux des ISRS (voir *Intro.6.2.4. et 10.3.1.*); en outre, hypotension orthostatique, syncope.

– Phénazopyridine: coloration orangée des urines (entravant la lecture correcte des bandelettes urinaires), troubles hépatiques, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, lithiase rénale et cristallurie.

– Tolvaptan: soif, sécheresse de la bouche, polyurie, pollakiurie, hypernatrémie, hépatotoxicité.

Interactions

– La dapoxétine est un ISRS; des interactions pharmacodynamiques avec des inhibiteurs de la MAO et d'autres substances à action sérotoninergique ne peuvent être exclues (voir *10.3.1.*).

– La dapoxétine ne peut pas être prise simultanément avec de l'alcool ou des drogues récréatives (risque d'hypotension sévère); augmentation de la sédation en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

– La dapoxétine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le tolvaptan est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Sels de citrate: attention chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict étant donné la teneur élevée en sodium, et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale étant donné la teneur élevée en potassium.

– Tolvaptan: contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.

CYSTAGON (Orphan Europe)

mercaptamine (bitartrate)			
gél.			
100 x 50 mg	R/a	○	87,00 €
100 x 150 mg	R/a	○	209,19 €
(médicament orphelin)			

JINARC (Otsuka) ▼ ▽

tolvaptan			
compr.			
28 x 15 mg	U.H.		[1.484 €]
28 x 30 mg	U.H.		[1.484 €]

prise I			
tolvaptan 45 mg			
compr. (28)			
prise II			
tolvaptan 15 mg			
compr. (28)			
1 x (28+28)	U.H.		[1.484 €]

prise I			
tolvaptan 60 mg			
compr. (28)			
prise II			
tolvaptan 30 mg			
compr. (28)			
1 x (28+28)	U.H.		[1.484 €]

prise I			
tolvaptan 90 mg			
compr. (28)			
prise II			
tolvaptan 30 mg			
compr. (28)			
1 x (28+28)	U.H.		[1.484 €]
(prise I : prise matinale; prise II : seconde prise 8h plus tard)			

PRILIGY (Menarini) ▽ Ⓔ

dapoxétine (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
3 x 30 mg	R/		26,89 €
6 x 30 mg	R/		43,59 €
3 x 60 mg	R/		31,91 €
6 x 60 mg	R/		53,60 €

URALYT U (Meda Pharma) Ⓔ

acide citrique 740 mg/5 g			
citrate, potassium 2,3 g/5 g			
citrate, sodium 1,95 g/5 g			
sol. (gran.)			
280 g			19,31 €

UROCYSTIL (Tilman) Ⓔ

Arctostaphylos uva-ursi			
(extrait sec avec 16 à 24% d'arbutine)			
compr. pellic.			
42 x 400 mg			14,45 €

UROPYRINE (Sterop) Ⓔ

phénazopyridine, chlorhydrate			
compr. enr.			
30 x 100 mg	R/		9,39 €

8. Douleur et fièvre

8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur

8.2. Analgésiques - antipyrétiques

8.3. Opioïdes

8.4. Antagonistes opioïdes

Les AINS sont discutés en 9.1.

8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur

Positionnement

– Fièvre

- En cas de fièvre, on essaie d'abord d'identifier la cause et de la traiter.
- La fièvre ne doit pas nécessairement être traitée. Il est important d'en informer les parents lorsque leur enfant présente de la fièvre. Les antipyrétiques n'influencent pas la survenue ou l'évolution des convulsions fébriles [*Folia de septembre 2015 et Folia de décembre 2018*].
- Le paracétamol par voie orale (voir 8.2.1.) est le premier choix pour le traitement de la fièvre.
- L'ibuprofène (voir 9.1.) est tout aussi efficace que le paracétamol, mais le risque d'effets indésirables est plus important. Des problèmes rénaux graves ont été rapportés, surtout chez des enfants atteints de déshydratation. L'ibuprofène est dès lors déconseillé chez les enfants en cas de déshydratation ou de diarrhée, ainsi que chez les enfants atteints d'insuffisance rénale ou qui prennent des médicaments ayant un effet sur la fonction rénale [voir *Folia de mai 2018*]. Si l'ibuprofène est utilisé chez un enfant, une attention particulière doit être portée à une bonne hydratation. L'ibuprofène et les autres AINS sont aussi à éviter dans la varicelle et le zona en raison d'une incidence plus élevée de complications cutanées très sévères (voir 9.1.).
- L'acide acétylsalicylique (voir 8.2.2.) n'est plus un premier choix dans le traitement de la fièvre en raison de ses effets indésirables. Il pourrait en outre accroître le risque de syndrome de Reye (très rare) chez les enfants atteints d'infections virales (influenza, varicelle). L'utilisation d'acide acétylsalicylique chez les enfants de moins de 12 ans est de ce fait déconseillée [voir *Folia de septembre 2003*].

– Type de douleur

- On distingue arbitrairement d'une part la «douleur aiguë» et d'autre part la «douleur chronique», c.-à-d. une douleur qui persiste pendant plus de 3 mois.
- Traditionnellement, une distinction est faite entre la douleur nociceptive due à une lésion tissulaire et la douleur neuropathique due à une lésion des nerfs périphériques. Pour les douleurs chroniques dont l'étiologie n'est pas encore claire, on parle parfois de «douleur dysfonctionnelle» ou, récemment, de «douleur nociplastique».

– Douleur aiguë

- En cas de douleur aiguë, on essaie d'abord d'identifier la cause et de la traiter, mais cela ne doit pas retarder l'instauration d'un traitement antalgique adéquat.
- Le paracétamol (voir 8.2.1.) est envisagé comme première étape, en particulier si la douleur a une origine mécanique. La place exacte de l'acide acétylsalicylique (voir 8.2.2.), des AINS (voir 9.1.), de la codéine (voir 8.3.), du tapentadol (voir 8.3.), du tramadol (voir 8.3.) et de la tilidine (voir 8.3.) dans la douleur aiguë est peu étayée et leur plus-value éventuelle par rapport au paracétamol n'est pas claire. Les associations (voir 8.2.5. et 8.3.2.) sont en principe à éviter.
- Il existe peu d'études contrôlées concernant la prise en charge de la douleur aiguë musculo-squelettique et traumatique. En cas de douleur supportable, le paracétamol, en tant qu'analgésique mineur le plus sûr, semble un premier choix rationnel.
- Le traitement des douleurs lombaires aiguës non compliquées repose en premier lieu sur des interventions non pharmacologiques: la prise en charge

consiste avant tout à rassurer le patient et à l'encourager à se mobiliser. Le paracétamol n'est parfois pas suffisamment efficace chez les patients souffrant de douleurs lombaires aiguës. La place des AINS et surtout des opioïdes dans le traitement des lombalgies est également limitée et/ou ne peut être justifiée que pour une courte période de traitement, compte tenu de leurs effets indésirables [voir *Folia de février 2018*].

- Pour la prise en charge de la *crise de goutte*, voir 9.3.
- Dans le traitement des *céphalées de tension aiguës*, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les AINS paraissent efficaces mais le paracétamol est à préférer en raison de son meilleur profil d'innocuité.
- Pour la prise en charge de la *migraine*, voir 10.9.
- La prise en charge des *douleurs viscérales aiguës* n'est pas bien documentée, à l'exception des AINS dans la colique néphrétique et des opioïdes dans la douleur abdominale sévère comme la colique intestinale. Dans la colique biliaire, les AINS sont aussi recommandés sur base de quelques études. Dans la colique intestinale, des spasmolytiques sont parfois utilisés, sans beaucoup de preuves (voir 3.2.).

– Douleur chronique

- La douleur chronique doit faire l'objet d'un diagnostic précis, d'une évaluation biopsychosociale et de réévaluations périodiques. Le traitement médicamenteux ne représente qu'un seul aspect de la prise en charge globale de la douleur et doit s'intégrer dans une approche pluridisciplinaire.
- Dans la douleur chronique, l'administration d'analgésiques se fait de préférence selon un schéma fixe, sans attendre que la douleur ne réapparaisse. Ici aussi, on utilise si possible en premier lieu le paracétamol, jusqu'à 3 à 4 x 1 g par jour chez l'adulte en bonne santé, 2 à 3 g chez les adultes très maigres (< 50 kg), les personnes très âgées et en cas d'alcoolisme, de malnutrition chronique, d'insuffisance hépatique ou rénale [voir *Folia d'avril 2011 et Folia d'avril 2015*].
- Les associations sont en principe à éviter vu la probabilité plus élevée d'effets indésirables et un risque accru en cas d'intoxication. Chez les patients qui ne répondent pas au paracétamol, l'association de codéine et de paracétamol peut être utile, éventuellement sous forme d'une association fixe; la dose de codéine doit être suffisamment élevée (chez l'adulte, 30 mg de codéine ou plus par prise).
- La relation entre l'utilisation chronique d'analgésiques et l'apparition d'une néphropathie reste controversée.
- L'utilisation d'opioïdes puissants (voir 8.3.) dans la prise en charge de la douleur chronique chez les patients non cancéreux est controversée [voir *Folia de septembre 2016*]. Un bilan biopsychosocial approfondi, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques s'avèrent nécessaires dans ce contexte. On sera particulièrement réticent chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie, de comorbidité psychique ou d'alcoolisme.
- En ce qui concerne la douleur dans l'arthrose, voir 9.4.
- Les AINS et les opioïdes n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge des lombalgies chroniques, vu leurs effets indésirables et le manque de preuves que leur utilisation prolongée permette d'améliorer à long terme le contrôle de la douleur chronique et la fonction physique [voir *Folia de février 2018*].
- Dans les douleurs neuropathiques chroniques, on utilise aussi certains antidépresseurs tricycliques, la duloxétine (voir 10.3.) ainsi que des antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine et prégabaline, voir 10.7.) [voir *Fiche de transparence «Prise en charge des douleurs neurogènes»*]. La gabapentine et la prégabaline sont parfois utilisées off label dans les douleurs lombaires chroniques ou radiculaires; elles présentent un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [voir *Folia de février 2018*]. La place du tramadol et des dérivés du cannabis dans la douleur neuropathique n'a pas été suffisamment démontrée.
- L'usage chronique d'analgésiques chez les patients souffrant de migraines fréquentes ou de céphalées de tension peut provoquer des céphalées dues aux analgésiques [voir 10.9.1., la *Fiche de transparence «Antimigraineux»* et *Folia de février 2006*]. En cas de crises migraineuses fréquentes, l'intérêt d'un traitement prophylactique a été prouvé pour différents médicaments (voir 10.9.2.); en cas de céphalées de tension fréquentes, il n'existe de preuves rigoureuses d'efficacité pour aucun médicament [voir *Folia de novembre 2010*], bien que certaines études aient rapporté des résultats positifs avec l'amitriptyline et la mirtazapine.

- En préparation magistrale, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, la codéine, le phosphate de codéine et la caféine, associés entre eux ou prescrits séparément, sont remboursés dans le traitement de la douleur chronique, après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur. Une même procédure de remboursement moyennant une autorisation est également d'application pour certaines spécialités à base de paracétamol (symbole '!' en regard du conditionnement). Enfin, une intervention particulière dans le coût de certaines spécialités à base de paracétamol (ou à base de paracétamol + codéine) est octroyée aux patients atteints de douleurs chroniques, après autorisation du médecin-conseil [voir *Folia d'octobre 2012*]: il s'agit uniquement de certains conditionnements à usage oral sous forme solide (mention «Chr» en regard de ces conditionnements).
- *Contrôle de la douleur en soins palliatifs*
 - Dans le cadre des soins palliatifs, le contrôle adéquat de la douleur occupe une place centrale, mais ne représente qu'une facette du contrôle des symptômes.
 - L'échelle des antalgiques de l'Organisation Mondiale de la Santé prévoit plusieurs paliers dans le contrôle de la douleur en soins palliatifs. Cette échelle de la douleur ne repose que sur très peu de preuves.
 - Premier palier: un analgésique mineur comme le paracétamol, un AINS, ou de moins en moins l'acide acétylsalicylique.
 - Deuxième palier: ajout ou passage à un opioïde peu puissant comme la codéine ou le tramadol.
 - Troisième palier: ajout ou passage à un opioïde puissant par voie orale ou transdermique.
 - Quatrième palier: administration parentérale d'un opioïde puissant par voie sous-cutanée au moyen d'une pompe antidouleur, par voie intraveineuse, ou éventuellement par voie épidurale ou intrathécale, tout en conservant le paracétamol ou un AINS.
 - Morphine
 - Une solution buvable ou un sirop de morphine, à prendre toutes les 4 heures, existe en spécialité (voir 8.3.1.) et peut aussi être prescrite en préparation magistrale, p.ex. de la façon suivante:
 - R/ Sirop à cinq milligrammes*/5 ml de morphine chlorhydrate FTM, DT x ml (*cinq à vingt-cinq milligrammes/5 ml)
 - ou
 - R/ Solution à vingt milligrammes/ml de morphine chlorhydrate FTM, DT x ml
 Ce sirop ou cette solution peut se conserver au moins un mois à l'abri de la lumière.
 - La morphine sous forme d'une préparation orale solide à libération normale peut être administrée toutes les 4 heures.
 - La dose de morphine est augmentée en fonction des besoins, par paliers de 25% ou plus.
 - Après avoir trouvé la dose de morphine qui soulage suffisamment la douleur, on passera le plus souvent à une préparation orale de morphine à libération prolongée.
 - Quand la voie orale est ou devient impossible, la morphine peut être administrée par voie parentérale, p.ex. en perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe antidouleur, en commençant généralement par la moitié de la dose orale. Les systèmes transdermiques à base de buprénorphine ou de fentanyl peuvent aussi être utilisés lorsque la prise par voie orale est (ou devient) impossible. Ils n'ont cependant qu'une place limitée lorsqu'une adaptation rapide de la dose est nécessaire (voir 8.3.).
 - En ce qui concerne le traitement d'appoint (*rescue*) en cas d'accès douloureux paroxystiques et la rotation des opioïdes, voir 8.3.
 - En cas d'usage chronique d'opioïdes, il faut tenir compte des effets indésirables (voir 8.3.), et associer un laxatif; un antiémétique est aussi souvent indiqué.
 - Dans les douleurs neuropathiques, on fait souvent appel à certains antiépileptiques ou à des antidépresseurs (voir plus haut); dans les douleurs neuropathiques dues à une compression tumorale et à l'œdème, on utilise des corticostéroïdes.
 - Dans les douleurs osseuses dues à des métastases, les AINS sont utilisés pour leur effet antalgique, bien que leur supériorité par rapport aux opioïdes n'ait jamais été clairement démontrée.

8.2. Analgésiques - Antipyrétiques

Ce chapitre reprend:

- le paracétamol
- l'acide acétylsalicylique
- le métamizole
- le néfopam
- les associations.

Les AINS sont discutés en 9.1.

8.2.1. PARACÉTAMOL

Le paracétamol possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques mais pas d'effet anti-inflammatoire.

Positionnement

- Voir 8.1.
- En raison de sa bonne tolérance et de son profil d'innocuité favorable, le paracétamol est considéré comme le traitement de premier choix dans le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, certainement chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées.
- L'utilisation du paracétamol, p.ex. dans les douleurs arthrosiques (voir 9.4.), permet souvent d'éviter l'usage chronique d'AINS. On recommande des doses de 2 à 4 g de paracétamol par jour selon un schéma fixe. Quelques études récentes mettent en question l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [voir *Folia de novembre 2016*]. Un recours systématique à l'utilisation d'AINS par voie orale ou d'opioïdes semble néanmoins très risqué, surtout chez des patients âgés.
- L'association de codéine au paracétamol (voir 8.3.2.) pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs nociceptives (non neuropathiques).
- Fièvre.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Peu ou pas d'irritation du tractus gastro-intestinal.
 - En cas de surdosage: hépatotoxicité avec ictère et parfois nécrose fatale qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après une ingestion massive.
- Vu le décours souvent asymptomatique**

d'une intoxication, toute suspicion de surdosage nécessite une prise en charge hospitalière urgente. Chez l'adulte, on peut s'attendre à des problèmes à partir d'une prise de 10 g. En présence de facteurs de risque, une toxicité peut déjà être observée avec des doses plus faibles, et même en cas d'utilisation chronique de la dose journalière maximale habituelle (4 g) (voir rubrique «Précautions particulières»). Chez les enfants, une toxicité hépatique peut apparaître à partir de 150 mg/kg. S'il s'avère, sur base de la mesure des taux plasmatiques du paracétamol, que le danger d'hépatotoxicité est réel, il y a lieu d'administrer aussi rapidement que possible de l'acétylcystéine par voie intraveineuse à titre préventif (voir *Intro. 7.1. et 20.1.1.6.*).

– Il n'existe pas d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre l'utilisation du paracétamol en bas âge et le risque d'asthme et wheezing, contrairement à ce qui avait été suggéré dans certaines études observationnelles [voir *Folia d'avril 2017*].

Grossesse et allaitement

– Le paracétamol paraît sans danger pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Précautions particulières

- Le seuil de toxicité hépatique est abaissé chez les patients à risque suivants: les enfants, les adultes très maigres (< 50 kg), les personnes très âgées, les patients ayant une dépendance à l'alcool, les patients présentant une malnutrition chronique et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale [voir *Folia d'avril 2011*].
- En cas d'atteinte hépatique (insuffisance hépatique, consommation chronique d'alcool), la dose journalière maximale est limitée à 3 g par jour (et 2 g chez les patients < 50 kg). En cas d'insuffisance hépatique aiguë, le paracétamol est à éviter.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, la dose doit être diminuée et un inter-

valle plus long de 6 à 8 h entre les doses doit être respecté [voir *Folia de février 2018*].

– Il est important d'interroger les patients souffrant de douleur sur la quantité de paracétamol déjà prise, également en vente libre (*over the counter* ou OTC) et tant en monopréparations qu'en préparations combinées.

– Les patients souffrant de maux de dents semblent constituer un groupe à risque important d'intoxication accidentelle au paracétamol [voir *Folia de février 2018*].

– L'absorption du paracétamol administré en suppositoire est inconstante; la voie orale est à préférer, y compris chez les nourrissons.

– Les comprimés orodispersibles n'offrent aucun avantage en termes de rapidité d'action ou d'efficacité.

– Les préparations à base de paracétamol à libération modifiée ont été retirées du marché en raison des risques de surdosage [voir *Folia de février 2018*].

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Note

Pour les conditionnements qui contiennent plus de 10,05 g de paracétamol, une prescription médicale ou une demande écrite du patient est nécessaire [voir *Intro.3. et Folia de décembre 2003*].

Posol.

- En absence de facteurs de risque:

- adulte \geq 50 kg: *per os*: 500 mg à 1 g, jusqu'à 4 x p.j. (maximum 4 g p.j.); *par voie parentérale*: jusqu'à maximum 4 x 1 g p.j.
- enfant et adulte < 50 kg: *per os*: 15 mg/kg jusqu'à 4 x p.j. (max. 60 mg/kg/j.)

- En présence de facteurs de risque (voir *Précautions particulières*):

- adulte \geq 50 kg: *per os*: max. 3 g p.j.
- adulte < 50 kg: *per os*: max. 2 g p.j.

ALGOSTASE MONO (SMB)

paracétamol		
compr. (séc.)		
100 x 500 mg	(R/) ^b !	7,56 €
100 x 500 mg	(R/)	7,52 €
10 x 1 g	Chr	2,20 €
30 x 1 g	(R/) ^b Chr	6,59 €
90 x 1 g	(R/) ^b !	9,58 €
90 x 1 g	(R/)	9,57 €
120 x 1 g	(R/) ^b !	10,88 €
compr. efferv.		
32 x 500 mg	(R/) ^b Chr	4,75 €
compr. efferv. (séc.)		
20 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,50 €
60 x 1 g	(R/) ^b !	8,16 €
susp. (pdr, sachet)		
60 x 1 g	(R/) ^b !	8,16 €
(les conditionnements de 100 x 500 mg et 90 x 1 g sont disponibles en blister et en flacon)		

CROIX BLANCHE MONO (SMB)

paracétamol		
sol. (pdr, sachet)		
20 x 500 mg	Chr	3,45 €

DAFALGAN (Bristol-Myers Squibb)

paracétamol		
compr.		
20 x 500 mg		3,24 €
30 x 500 mg	(R/) ^b Chr	4,65 €
compr. pellic. (séc.) Forte		
10 x 1 g		3,24 €
16 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,05 €
32 x 1 g	(R/) ^b Chr	9,08 €
50 x 1 g	(R/) ^b Chr	12,33 €
compr. orodisp. Odis		
16 x 500 mg		4,06 €
compr. efferv. (séc.)		
20 x 500 mg		4,25 €
40 x 500 mg	(R/) ^b Chr	7,57 €
compr. efferv. (séc.) Forte		
8 x 1 g		3,16 €
20 x 1 g	(R/) ^b Chr	7,88 €
40 x 1 g	(R/) ^b Chr	14,12 €
gran. (sachet) Instant Junior		
20 x 250 mg		5,07 €
gran. (sachet) Instant Vanille/Fraise		
20 x 500 mg		5,07 €
gran. (sachet) Instant Forte		
10 x 1 g		4,24 €
sirop sol. Pédiatrique		
90 ml 150 mg/5 ml		3,27 €
150 ml 150 mg/5 ml		5,44 €
supp. Pédiatrique		
12 x 80 mg		2,62 €
12 x 150 mg		3,08 €
12 x 300 mg		3,38 €
supp. Adulte		
12 x 600 mg		4,38 €

LEMSIP (Reckitt Benckiser)

paracétamol		
sol. (pdr, sachet)		
10 x 500 mg		5,50 €

MOBISTIX (Neocare)

paracétamol		
gran. (sachet) Junior Instant		
12 x 250 mg		2,88 €
24 x 250 mg		5,76 €
gran. (sachet) Instant Fraise/Vanille		
12 x 500 mg		2,88 €
24 x 500 mg	(R/)	5,76 €
48 x 500 mg	(R/)	10,37 €
gran. (sachet) Forte Instant		
12 x 1 g	(R/)	4,81 €
24 x 1 g	(R/) ^b Chr	9,60 €
48 x 1 g	(R/) ^b Chr	15,12 €

PANADOL (GSK) 

paracétamol compr. (séc.)		
20 x 500 mg	Chr	3,60 €
30 x 500 mg	(R) Chr	4,33 €
60 x 500 mg	(R) Chr	7,70 €
20 x 1 g	(R) Chr	5,00 €
50 x 1 g	(R) Chr	6,80 €

PANADOL (PI-Pharma) 

paracétamol compr. (séc.) 50 x 1 g (importation parallèle)	(R) Chr	5,50 €
---	---------	--------

PARACAPS (Apotex) 

paracétamol caps. molle		
20 x 500 mg		4,28 €
50 x 500 mg	(R)	10,70 €

PARACETABS (Apotex) 

paracétamol compr. pellic. (séc.)		
30 x 500 mg	(R)	3,52 €
100 x 500 mg	(R)	7,48 €
compr. pellic. (séc.) Forte		
10 x 1 g		2,06 €
30 x 1 g	(R)	6,19 €
60 x 1 g	(R)	6,24 €
100 x 1 g	(R)	8,85 €

PARACETAMOL ACTAVIS (Aurobindo) 

paracétamol sol. perf. i.v. [flac.] 10 x 1 g/100 ml	U.H.	[16 €]
---	------	--------

PARACETAMOL B. BRAUN (B. Braun) 

paracétamol sol. perf. i.v. [amp.] 20 x 100 mg/10 ml	U.H.	[30 €]
sol. perf. i.v. [flac.] 10 x 500 mg/50 ml	U.H.	[11 €]
10 x 1 g/100 ml	U.H.	[15 €]

PARACETAMOL EG (Eurogenerics) 

paracétamol compr. pellic. (séc.)		
30 x 500 mg	(R) Chr	3,56 €
100 x 500 mg	(R)	10,23 €
240 x 500 mg	(R) b! ⊕	11,80 €
30 x 1 g	(R) Chr	7,22 €
60 x 1 g	(R) Chr	10,23 €
100 x 1 g	(R)	10,23 €
120 x 1 g	(R) b! ⊕	11,30 €

PARACETAMOL FRESENIUS KABI*(Fresenius Kabi) *

paracétamol sol. perf. i.v. [flac.] 10 x 500 mg/50 ml	U.H.	[12 €]
10 x 1 g/100 ml	U.H.	[16 €]
sol. perf. i.v. [sac] 20 x 500 mg/50 ml	U.H.	[17 €]
20 x 1 g/100 ml	U.H.	[24 €]

PARACETAMOL MYLAN (Mylan) 

paracétamol compr.		
30 x 500 mg	(R) b! ⊕	5,89 €
100 x 500 mg	(R) b! ⊕	7,56 €

PARACETAMOL SANDOZ (Sandoz) 

paracétamol compr.		
30 x 500 mg	(R) Chr	3,38 €
240 x 500 mg	(R) b! ⊕	11,58 €
compr. (séc.)		
30 x 1 g	(R) Chr	7,42 €
60 x 1 g	(R) b! ⊕	8,08 €
90 x 1 g	(R) b! ⊕	9,48 €
120 x 1 g	(R) b! ⊕	10,88 €
compr. efferv. (séc.) 32 x 1 g	(R) Chr	7,46 €

PARACETAMOL TEVA (Teva) 

paracétamol compr. (séc.)		
30 x 500 mg	(R) Chr	3,87 €
100 x 500 mg	(R) b! ⊕	7,31 €
10 x 1 g		2,41 €
30 x 1 g	(R) Chr	6,72 €
60 x 1 g	(R) Chr	10,65 €
90 x 1 g	(R) b! ⊕	10,00 €
100 x 1 g	(R) b! ⊕	10,00 €
120 x 1 g	(R) b! ⊕	11,03 €
sirop susp. 85 ml 200 mg/5 ml		4,24 €

PERDOLAN (Johnson & Johnson Consumer) 

paracétamol compr. (séc.) 30 x 500 mg	(R) Chr	5,30 €
sirop sol. 200 ml 160 mg/5 ml		8,40 €
supp. Bébé 12 x 100 mg		3,84 €
supp. Enfant 12 x 200 mg		4,56 €
12 x 350 mg		5,32 €
supp. Adulte 12 x 500 mg		5,30 €

PE-TAM (Qualiphar) 

paracétamol compr. (séc.) 20 x 500 mg	Chr	2,25 €
---	-----	--------

8.2.2. ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

L'acide acétylsalicylique a des propriétés analgésiques et antipyrétiques, et un effet anti-inflammatoire à doses élevées.

Positionnement

– Voir 8.1.

– L'acide acétylsalicylique n'a qu'une place très limitée dans la fièvre et la douleur (voir 8.1.); concernant son utilisation dans les crises migraineuses, quelques études ont montré un effet favorable (voir 10.9.1.).

– L'acide acétylsalicylique est un premier choix comme antiagrégant dans la prévention cardio-vasculaire. Les préparations ayant pour seule indication la prévention cardio-vasculaire sont mentionnées en 2.1.1.1.

– Pour obtenir un effet anti-inflammatoire, des doses élevées d'acide acétylsalicylique sont nécessaires, ce qui est rarement indiqué; les AINS (voir 9.1.) ont un rapport bénéfice/risque plus favorable.

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs nociceptives (non neuropathiques).
- Fièvre.
- Inflammation (doses élevées).
- Prévention cardio-vasculaire (faibles doses); phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et de l'angor instable (voir 2.1.1.1.).

Contre-indications

- Ulcère gastro-duodéal actif.
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (grippe, varicelle).
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Après prise orale, irritation locale de la muqueuse gastrique, même à faibles doses, avec parfois des hémorragies gastriques graves; l'irritation locale est moins importante avec les préparations sous forme soluble, tamponnée ou gastro-résistante.

– L'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique sous n'importe quelle forme, y compris par voie parentérale, peut aussi provoquer des lésions gastro-intestinales dues à l'inhibition des prostaglandines, comme c'est le cas avec les AINS.

– Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS.

– Inhibition prolongée de l'agrégation plaquettaire, d'où sa place dans la prévention cardio-vasculaire (voir 2.1.1.1.), mais avec aussi des problèmes de saignements, p.ex. en cas d'extraction dentaire ou en cas de prise concomitante d'anticoagulants ou d'autres antiagrégants, et cela déjà parfois après une dose unique.

– A doses élevées: acouphènes et augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoires.

– En cas de surdosage aigu (le plus souvent avec des doses supérieures à 10 g chez l'adulte): convulsions, dépression respiratoire avec acidose métabolique, fièvre, confusion et coma.

– Risque possible de syndrome de Reye [voir *Folia de mars 2003 et Folia de septembre 2003*].

Grossesse et allaitement

- L'acide acétylsalicylique est de préférence à éviter pendant la grossesse.
- Premier trimestre: suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation de doses élevées.

– Troisième trimestre: en cas d'usage chronique de doses élevées, prolongation de la grossesse et du travail, et fermeture prématurée du canal artériel.

– Périnatal: risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.

– L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg p.j.) à partir de la fin du premier trimestre peut s'avérer utile chez certaines femmes à risque élevé de pré-éclampsie; il est recommandé d'interrompre la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement [voir *Folia d'avril 2016*].

– Allaitement: l'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique est à déconseiller vu le risque d'intoxication chez le nouveau-né; il n'y a pas de données sur l'utilisation de faibles doses.

Interactions

– Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des ISRS ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

– Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS et en cas de consommation excessive ou chronique d'alcool.

– Suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique par certains AINS. L'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'AINS quelques heures après la préparation d'acide acétylsalicylique.

– Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de doses élevées de salicylés et d'acétazolamide.

– Risque théorique de syndrome de Reye en cas d'association au vaccin contre la varicelle.

Précautions particulières

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Posol.

douleur et fièvre:

jusqu'à 4 à 6 x p.j. 300 mg ou plus (max. 4 g p.j.)

inflammation:

3 à 6 g p.j. en plusieurs prises

antiagrégant:

75 à 100 mg p.j. en 1 prise

Préparations non gastro-résistantes

ALKA SELTZER (Bayer) G_{II}	
acide acétylsalicylique compr. efferv. 20 x 324 mg	5,98 €
ASA APOTEX (Aptotex) G_{II}	
acide acétylsalicylique compr. 30 x 500 mg	7,96 €
60 x 500 mg	14,70 €
ASPEGIC (Sanofi Belgium) G_{II}	
acide acétylsalicylique (lysine) sol. (pdr, sachet)	
30 x 100 mg	5,23 €
30 x 250 mg	6,12 €
30 x 500 mg	6,63 €
20 x 1 g	8,68 €
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.] 6 x 500 mg + 5 ml solv.	R/b O 7,61 €
ASPIRINE (Bayer) G_{II}	
acide acétylsalicylique compr. enr. Fasttabs 20 x 500 mg	6,51 €
40 x 500 mg	11,30 €
compr. efferv. 36 x 500 mg	9,09 €
SEDERGINE (Bristol-Myers Squibb) G_{II}	
acide acétylsalicylique compr. efferv. 20 x 325 mg	2,58 €
compr. efferv. (séc.) Forte 20 x 1 g	6,71 €

8.2.3. MÉTAMIZOLE

Le métamizole est un dérivé de la pyrazolone avec des propriétés antipyrétiques et des propriétés analgésiques et spasmolytiques modérées. Il n'exerce pas d'effet anti-inflammatoire.

Positionnement

– Etant donné ses effets indésirables et les nombreuses alternatives plus sûres, le métamizole n'a plus de place.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique.
- Affections hématologiques.
- Enfants.

Effets indésirables

- Toxicité hématologique grave (agranulocytose p.ex.).
- Crise de porphyrie.
- Réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Syndrome de Lyell.
- Irritation veineuse et hypotension en cas d'administration intraveineuse.

Précautions particulières

- De préférence à ne pas utiliser en cas d'antécédent de réaction allergique.

Posol. – (médicament à déconseiller)

NOVALGINE (Sanofi Belgium) G_{II}

métamizole, sodium compr. pellic. 20 x 500 mg	R/	3,59 €
gtts sol. 20 ml 500 mg/1 ml	R/	3,54 €
(1 ml = 20 gouttes = 500 mg)		
sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 12 x 1 g/2 ml	R/	12,42 €

8.2.4. NÉFOPAM

Le néfopam est un analgésique dont le mécanisme d'action n'est pas connu; il possède uniquement des propriétés analgésiques.

Positionnement

– Etant donné ses effets indésirables et les nombreuses alternatives plus sûres, le néfopam n'a plus de place.

Contre-indications

- Enfants.
- Antécédents de convulsions.
- Utilisation en association avec un inhibiteur de la MAO.
- Insuffisance rénale.

Effets indésirables

- Nausées, sudation, somnolence, convulsions.
- Effets anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Interactions

– Crises hypertensives sévères en cas d'association aux inhibiteurs de la MAO.

Précautions particulières

– Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Posol. – (médicament à déconseiller)

ACUPAN (Meda Pharma) G_{II}

néfopam, chlorhydrate compr. 30 x 30 mg	R/b O	8,88 €
---	-------	--------

8.2.5. ASSOCIATIONS

Les associations fixes de paracétamol et de codéine ou de tramadol sont reprises avec les opioïdes en 8.3.2.

Positionnement

- En principe, il faut donner la préférence aux préparations qui ne contiennent qu'un seul principe actif.
- L'association de doses élevées de caféine (plus de 100 mg) au paracétamol ou à des AINS pourrait apporter un faible effet analgésique additif.
- L'ajout d'acide ascorbique (vitamine C) n'a pas d'intérêt.

– L'association de codéine ou de caféine à l'acide acétylsalicylique ou au paracétamol pourrait favoriser une prise chronique et un abus (voir 8.3.2.). Les préparations à base de codéine sont toujours soumises à prescription.

Contre-indications

– Concernant l'acide acétylsalicylique, voir 8.2.2.

– Pour certaines associations, l'insuffisance rénale est mentionnée dans la rubrique «Contre-indication» du RCP.

Effets indésirables

– Voir 8.2.1. et 8.2.2.

– La relation entre l'utilisation chronique d'associations analgésiques et l'apparition d'une néphropathie induite par les analgésiques est toujours controversée.

Grossesse et allaitement

– Voir 8.2.1. et 8.2.2.

Interactions

– Voir 8.2.1. et 8.2.2.

– La caféine est un substrat et un inhibiteur du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 8.2.1. et 8.2.2.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Paracétamol + caféine

ALGOSTASE (SMB)

paracétamol 500 mg caféine 50 mg gél.		
30	(R/)	4,95 €
compr. efferv. (séc.)		
32	(R/)	6,00 €

ANTIGRIPHINE (Omega)

paracétamol 500 mg caféine 65 mg compr. pellic.		
20		5,30 €

CROIX BLANCHE (SMB)

paracétamol 500 mg caféine 50 mg compr. (séc.)		
20		2,60 €
sol. (pdr, sachet)		
20		3,61 €

LONARID N (Boehringer Ingelheim)

paracétamol 400 mg caféine 50 mg compr. (séc.)		
30	(R/)	5,57 €

MANN (SMB)

paracétamol 500 mg caféine 50 mg sol. (pdr, sachet)		
16		3,45 €

PANADOL PLUS (GSK)

paracétamol 500 mg caféine 65 mg compr. pellic.		
20		4,70 €

Acide acétylsalicylique + caféine

ASPIRINE CAFEINE (Bayer)

acide acétylsalicylique 650 mg caféine 65 mg compr. sol.		
30		7,97 €

Acide acétylsalicylique + acide ascorbique

ASPIRINE-C (Bayer)

acide acétylsalicylique 400 mg acide ascorbique 240 mg compr. efferv. (séc.)		
20		8,17 €

Paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine

EXCEDRYN (GSK)

paracétamol 250 mg acide acétylsalicylique 250 mg caféine 65 mg compr. pellic.		
32		10,20 €

PERDOLAN COMPOSITUM

(Johnson & Johnson Consumer) 

paracétamol 200 mg acide acétylsalicylique 200 mg caféine 46 mg compr.		
30		7,65 €
paracétamol 400 mg acide acétylsalicylique 400 mg caféine 92 mg suppl. Adulte		
12		6,68 €

TROC (Melisana)

paracétamol 200 mg acide acétylsalicylique 200 mg caféine 50 mg compr. sol. (séc.)		
20		4,07 €
40		6,50 €

Paracétamol + acide acétylsalicylique + acide ascorbique

AFEERYL (SMB)

paracétamol 200 mg acide acétylsalicylique 300 mg acide ascorbique 300 mg compr. efferv. (séc.)		
16		5,90 €
32		9,44 €

8.3. Opiïdes

On parle d'opiacés pour les molécules (naturelles ou synthétiques) qui sont structurellement apparentées à la morphine. Les opioïdes (auparavant appelés «analgésiques morphiniques») regroupent les opiacés et les molécules ayant les propriétés pharmacologiques des opiacés mais ils ont parfois une structure différente, p.ex. la péthidine ou le tramadol.

Positionnement

– Voir 8.1. pour la place des opioïdes dans la douleur chronique et dans le traitement de la douleur en soins palliatifs.

– Les opioïdes peuvent être classés suivant leur pouvoir antalgique.

- *Opiïdes peu puissants*: codéine, dihydrocodéine, tramadol.
- *Opiïdes de puissance modérée*: péthidine, tilidine.
- *Opiïdes puissants*: buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, piritramide, tapentadol.

– Les opioïdes sont des agonistes au niveau des récepteurs aux opioïdes (surtout μ , κ et δ) et sont aussi classés de la façon suivante.

- *Agonistes purs*: codéine, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, péthidine, piritramide, tapentadol, tilidine, tramadol.
- *Agonistes partiels*: buprénorphine.
- *Agonistes/antagonistes mixtes*: anciennement la pentazocine.

– La plupart du temps, l'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes n'a pas de sens. Elle peut même entraîner une diminution de l'effet antalgique lorsque des agonistes purs sont utilisés concomitamment avec des agonistes partiels ou des agonistes/antagonistes mixtes (voir la rubrique «Interactions»). La morphine ou le fentanyl peuvent toutefois être utilisés comme traitement d'appoint (*rescue*) en cas d'accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux déjà traités par de la morphine à libération prolongée ou par des systèmes transdermiques à base de fentanyl ou de buprénorphine. En cas de nécessité (*rescue*), on utilise la morphine sous forme de sirop, en injection sous-cutanée ou sous forme de préparation à libération normale, ou le fentanyl sous forme de film buccal.

– En cas de douleur incontrôlable ou en présence d'effets indésirables graves, on peut changer d'opioïde («rotation des opioïdes»). Les tableaux de conversion entre les différents médicaments ne donnent cependant que des informations approximatives et une adaptation individuelle est indispensable. En cas de rotation en raison d'effets indésirables, on administre 50 à 75% de la dose journalière équivalente du nouvel opioïde à utiliser; en cas de rotation en raison d'un effet antalgique insuffisant, on administre le nouvel opioïde à dose équivalente. La rotation des opioïdes doit toujours se faire par un clinicien expérimenté; en cas de doute, l'avis d'un expert doit être sollicité. Dans *Tableau 8a.* et *Tableau 8b.* dans 8.3. une liste approximative d'équivalence des opioïdes est mentionnée.

– Il n'existe pas de preuves convaincantes de l'efficacité des opioïdes dans la douleur neuropathique [voir *Folia de juin 2017*].

– Dans la douleur chronique non cancéreuse, la place des opioïdes est très limitée: les opioïdes ne sont probablement pas plus efficaces à long terme que les non-opioïdes et entraînent plus d'effets indésirables [voir *Folia de septembre 2016* et *Folia de février 2018*]. Lorsque la douleur chronique non cancéreuse n'est pas sous contrôle malgré un traitement par un opioïde, il convient de vérifier si le traitement par un opioïde doit être poursuivi et d'envisager d'arrêter celui-ci progressivement. Si un opioïde est quand même utilisé, les directives recommandent de limiter la durée du traitement à 3 mois et la dose quotidienne à un maximum de 90 mg de morphine (ou son équivalent).

– La codéine est utilisée dans la douleur modérément sévère, en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène (voir 8.3.2.), et comme antitussif (voir 4.2.1.). Dans ces indications, les effets indésirables et le risque de dépendance des opioïdes existent aussi. La codéine est une prodrogue qui est métabolisée dans le foie en morphine. L'association de codéine à l'ibuprofène ou au paracétamol (voir 8.3.2.) pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.

– Tramadol: les effets antalgiques du tramadol résultent d'un effet à la fois morphinique, noradrénergique et sérotoninergique. Dans l'échelle de la douleur de l'Organisation Mondiale de la Santé (voir 8.1.), le tramadol est considéré comme une alternative à la codéine. Le tramadol est une prodrogue qui est métabolisée

dans le foie en son métabolite actif. Le tramadol est de plus en plus souvent prescrit pour soulager la douleur chronique, bien que son efficacité soit très faible et que, comme d'autres opioïdes, il entraîne des effets indésirables importants et une dépendance [voir *Folia de février 2018*].

- La place des opioïdes de puissance modérée n'est pas clairement définie.
- Le fentanyl et la buprénorphine sont disponibles sous forme de systèmes transdermiques utilisés en cas de douleur chronique. Ceux-ci ne peuvent être utilisés qu'en cas de douleur stable, étant donné que lors de la mise en place ou du retrait du système transdermique ainsi que lors de l'adaptation de la dose, les concentrations plasmatiques et l'effet ne se modifient que très lentement; le nouvel état

Tableau 8a. Liste approximative d'équivalence des opioïdes oraux (or.), intramusculaires (i.m.), sous-cutanés (s.c.), intraveineux (i.v.) et sublinguaux (subling.) (source British National Formulary (2018) et Farmacotherapeutischkompas.nl (2018))

DE	VERS	CONVERSION
Codéine or.	Tramadol or.	Même dose
Codéine or.	Morphine or.	Divisez la dose de codéine par 10
Tramadol or.	Morphine or.	Divisez la dose de tramadol par 10
Morphine or.	Oxycodon or.	Divisez la dose de morphine par 1,5
Morphine or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose de morphine par 5
Oxycodone or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose d'oxycodone par 4
Codéine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de codéine par 30
Tramadol or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de tramadol par 30
Morphine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de morphine or. par 3
Morphine or.	Buprenorphine subling.	Divisez la dose de morphine or. par 30
Hydromorphone or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose d'hydromorphone or. par 3
Dihydrocodéine or.	Morphine or.	Divisez la dose de dihydrocodéine or. par 10

Tableau 8b. Liste d'équivalence des opioïdes transdermaux (transderm.) (source British National Formulary (2018) et Farmacotherapeutischkompas.nl (2018))

Tableau d'équivalence de la buprénorphine		
~ = correspond à		
5 µg/h emplâtre	~	12 mg/24 h morphine or.
10 µg/h emplâtre	~	24 mg/24 h morphine or.
20 µg/h emplâtre	~	48 mg/24 h morphine or.
35 µg/h emplâtre	~	84 mg/24 h morphine or.
52,5 µg/h emplâtre	~	126 mg/24 h morphine or.
70 µg/h emplâtre	~	168 mg/24 h morphine or.
Tableau d'équivalence du fentanyl		
~ = correspond à		
12,5 µg/h emplâtre	~	30 mg/24 h morphine or.
25 µg/h emplâtre	~	60 mg/24 h morphine or.
50 µg/h emplâtre	~	120 mg/24 h morphine or.
75 µg/h emplâtre	~	180 mg/24 h morphine or.
100 µg/h emplâtre	~	240 mg/24 h morphine or.

d'équilibre n'est atteint qu'après plus de 36 heures. Une augmentation de la dose après déjà quelques heures doit dès lors être évitée.

– Tapentadol: l'effet antalgique du tapentadol résulte à la fois d'un effet morphinique et d'effets noradrénergiques. L'expérience avec le tapentadol est limitée, et on ne connaît pas bien la dose équivalente par rapport à la morphine et aux autres opioïdes.

– La méthadone et la buprénorphine peuvent également être indiquées comme traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opiacés (voir 10.5.3.).

– Les opioïdes utilisés spécifiquement dans le cadre de l'anesthésie sont repris en 18.1.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Douleur modérée à sévère lorsque les analgésiques non opioïdes ne suffisent pas.

Contre-indications

– Dépression respiratoire aiguë, crise d'asthme aiguë, BPCO sévère, coma; pression intracrânienne accrue; patients à risque d'iléus paralytique.

– Codéine: également métaboliseurs ultrarapides au niveau du CYP2D6; femmes allaitantes; enfants et adolescents jusqu'à 18 ans en cas d'usage comme analgésique après une tonsillectomie et/ou adénoïdectomie réalisée en raison d'apnée du sommeil; voir aussi 4.2.1. pour les contre-indications en cas d'usage comme antitussif.

– Méthadone: également facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

– Tapentadol: également insuffisance hépatique ou insuffisance rénale sévère.

– Tramadol: également épilepsie non contrôlée.

Effets indésirables

– Constipation, sans apparition de tolérance à cet effet indésirable.

– Sédation qui se manifeste surtout pendant les premiers jours (avec un impact éventuel sur la sécurité routière ou professionnelle). Une sédation qui se prolonge ou qui réapparaît, de même qu'une dépression respiratoire, doit évoquer un surdosage, un retard dans la métabolisation ou un renforcement de l'effet par interaction avec d'autres médicaments.

– Euphorie.

– Nausées et vomissements, surtout pendant les premières semaines du traitement ou en cas d'augmentation trop rapide de la dose.

– Hypotension orthostatique.

– Dépression respiratoire, surtout avec les analgésiques puissants.

– Sudation.

– Spasme du pylore, contraction des voies biliaires et du sphincter d'Oddi.

– Hyperalgésie induite par les opioïdes: bien démontrée dans la douleur aiguë postopératoire, plus controversée mais également possible en cas de douleur chronique.

– Tolérance aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables, en fonction de la dose et de la durée d'administration; l'effet constipant persiste toutefois. Une augmentation de la dose est nécessaire pour compenser la tolérance.

– Dépendance psychique, allant jusqu'à la toxicomanie.

– Dépendance physique lors d'un traitement prolongé, avec manifestations de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement. Ce risque existe avec tous les opioïdes. Lors de l'arrêt du traitement, on diminuera toujours la dose progressivement.

– **Méthadone: aussi allongement de l'intervalle QT** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir Intro.6.2.2.).

– Tapentadol: aussi vertiges, céphalées, tremblements, comportement agressif; des convulsions ont aussi été observées, surtout chez les patients épileptiques ou prenant d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8.).

– Tramadol: aussi réactions anaphylactiques, sécheresse de la bouche, vertiges, tremblements, hypoglycémie; aussi convulsions, surtout chez des patients épileptiques ou qui utilisent d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8.).

Grossesse et allaitement

- Les opioïdes sont à déconseiller pendant la grossesse.
- Chez le nouveau-né, dépression respiratoire en cas d'utilisation pendant l'accouchement, et manifestations de sevrage en cas d'utilisation chronique par la mère.
- En ce qui concerne les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes, voir *Folia de décembre 2006*.
- Allaitement: l'utilisation d'opioïdes peut être envisagée avec prudence. La codéine est contre-indiquée: des problèmes graves ont été décrits chez l'enfant lorsque la mère est un métaboliseur ultrarapide de la codéine [voir *Folia d'octobre 2013*].

Interactions

- Diminution de l'effet antalgique des agonistes purs (p.ex. morphine, méthadone) en cas d'ajout d'un agoniste partiel comme la buprénorphine ou d'un antagoniste opioïde.
- Sédation excessive lors de l'association avec d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou avec l'alcool.
- Fentanyl, hydromorphone, oxycodone, péthidine, tapentadol et tramadol: syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante d'autres substances à effet sérotoninergique (surtout les inhibiteurs de la MAO ou les ISRS) (voir *Intro.6.2.4.*).
- Méthadone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).
- Tramadol et tapentadol: risque accru de convulsions en cas d'association d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif (voir *Intro.6.2.8.*).
- La codéine et le tramadol sont des substrats du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) avec entre autres diminution de la conversion en métabolite actif par des inhibiteurs du CYP2D6, avec diminution possible de l'effet antalgique.
- La buprénorphine et le fentanyl sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La méthadone est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'oxycodone est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Le risque d'abus ou de dépendance avec les opioïdes est plus élevé chez les patients présentant des antécédents de dépendance ou d'alcoolisme.
- En cas d'utilisation chronique, les préparations à longue durée d'action sont à préférer; l'utilisation systématique de préparations à courte durée d'action est à éviter, sauf en cas d'accès douloureux paroxystiques.
- L'utilisation d'opioïdes puissants dans les douleurs chroniques chez des patients non cancéreux est controversée [voir *Folia de septembre 2016*]. Dans ce contexte spécialement, une évaluation biopsychosociale approfondie doit être réalisée au préalable et un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont nécessaires.
- Le myosis est un signe de surdosage en situation aiguë, mais pas s'il s'agit d'utilisateurs chroniques.
- La prudence s'impose chez les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique vu le risque d'un effet plus prononcé.
- La codéine est une prodrogue qui est transformée au niveau du CYP2D6 en morphine. Un effet excessif a été observé chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine [voir *Folia de décembre 2006*]. Par contre, chez les métaboliseurs lents (5 à 10% de la population blanche), l'effet antalgique de la codéine peut être insuffisant.
- En cas d'usage chronique d'un opioïde, il convient de lutter préventivement contre la constipation au moyen d'un traitement laxatif [voir *Folia de janvier 2003*]. Dans le cadre de la constipation induite par les opioïdes, l'association oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.) ou la méthylaltréxone (voir 8.4.) peuvent aussi être utilisées, mais sans preuve de supériorité par rapport aux laxatifs.
- Il est très important de suivre correctement les modalités pratiques des systèmes transdermiques décrites dans les RCP: des effets indésirables graves ont été rapportés lors d'un usage inapproprié, par exemple chez des enfants [voir *Folia de septembre 2012*]. La libération du médicament est aussi plus importante en cas de fièvre. Les systèmes transdermiques ne peuvent pas être découpés, à

moins que cela ne soit explicitement mentionné dans le RCP. Pour les systèmes transdermiques à base de fentanyl, chez les patients maigres, il faut parfois remplacer les systèmes transdermiques déjà après 48h (au lieu de 72h). Chez les patients cachectiques, la durée de l'effet est assez imprévisible.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Note

En préparation magistrale, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, la codéine, le phosphate de codéine et la caféine, prescrits séparément ou associés entre eux, sont remboursés dans le traitement de la douleur chronique, après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur. Pour certaines spécialités à base de l'association paracétamol + codéine non remboursables, certains patients atteints de douleurs chroniques persistantes peuvent obtenir une intervention [voir *Folia d'octobre 2012*]. Cela ne s'applique qu'à certains conditionnements de forme solide à usage oral (mention «Chr» en regard de ces conditionnements).

Pour les préparations magistrales à base de méthadone: voir 10.5.3.

8.3.1. PRÉPARATIONS SIMPLES

Buprénorphine

Posol.

- subling.:

- douleur modérée à sévère, 200-400 µg toutes les 4 à 6 heures

- transderm.:

- douleur chronique modérée à sévère chez les patients atteints ou non de cancer, sans opioïdes préalables: 35 µg/h toutes les 96 h, ou 5 µg/h tous les 7 jours pour les systèmes transdermiques hebdomadaires (à remplacer toujours au même moment)
- douleur chronique modérée à sévère chez les patients atteints ou non de cancer, après opioïdes préalables: calculer la dose à l'aide du tableau d'équivalence (voir dans 8.3.), puis adapter la dose individuellement

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

BUPRENORPHINE SANDOZ (Sandoz)

buprénorphine

dispositif transderm.

10 x 35 µg/1 h (20 mg/25 cm ²)	R/b 	36,82 €
10 x 52,5 µg/1 h (30 mg/37,5 cm ²)	R/b 	50,78 €
10 x 70 µg/1 h (40 mg/50 cm ²)	R/b 	65,21 €

(assimilé aux stupéfiants)

BUPRENORPHINE TEVA (Teva)

buprénorphine

dispositif transderm. Hebdomadaire

5 x 5 µg/1 h (5 mg/6,25 cm ²)	R/b 	19,12 €
5 x 10 µg/1 h (10 mg/12,5 cm ²)	R/b 	22,76 €
5 x 20 µg/1 h (20 mg/25 cm ²)	R/b 	26,07 €

dispositif transderm.

5 x 35 µg/1 h (20 mg/25 cm ²)	R/b 	23,64 €
10 x 35 µg/1 h (20 mg/25 cm ²)	R/b 	36,82 €
5 x 52,5 µg/1 h (30 mg/37,5 cm ²)	R/b 	31,47 €
10 x 52,5 µg/1 h (30 mg/37,5 cm ²)	R/b 	50,78 €
5 x 70 µg/1 h (40 mg/50 cm ²)	R/b 	39,52 €
10 x 70 µg/1 h (40 mg/50 cm ²)	R/b 	65,21 €

(assimilé aux stupéfiants)

TEMGESIC (Indivior)

buprénorphine (chlorhydrate)

compr. subling. (séc.)

50 x 0,2 mg	R/b 	13,86 €
-------------	---	---------

sol. inj. i.m./i.v. [amp.]

5 x 0,3 mg/1 ml	R/	12,62 €
-----------------	----	---------

(assimilé aux stupéfiants)

TRANSTEC (Grünenthal)

buprénorphine

dispositif transderm.

5 x 35 µg/1 h (20 mg/25 cm ²)	R/b 	23,64 €
10 x 35 µg/1 h (20 mg/25 cm ²)	R/b 	36,82 €
5 x 52,5 µg/1 h (30 mg/37,5 cm ²)	R/b 	31,47 €
10 x 52,5 µg/1 h (30 mg/37,5 cm ²)	R/b 	50,78 €
5 x 70 µg/1 h (40 mg/50 cm ²)	R/b 	39,52 €
10 x 70 µg/1 h (40 mg/50 cm ²)	R/b 	65,21 €

(assimilé aux stupéfiants)

Fentanyl*Posol.**- bucc.:*

- douleur cancéreuse paroxystique en cas de douleur chronique déjà traitée par des opioïdes: 200 µg à augmenter progressivement si nécessaire, laisser au moins 4 heures entre chaque administration

- transderm.:

- douleur chronique sans opioïdes préalables: commencer par 12 µg/h toutes les 72 heures, puis adapter la dose individuellement par paliers de 12-25 µg/h toutes les 48 à 72 heures
- douleur chronique traitée préalablement avec des opioïdes: calculer la dose à l'aide du tableau d'équivalence (*zie in 8.3.*), puis adapter la dose individuellement par paliers de 12-25 µg/h toutes les 48 à 72 heures

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

BREAKYL (Meda Pharma) Ⓢ

fentanyl (citrate)		
film bucc.		
4 x 200 µg	R/	37,60 €
(stupéfiant)		

DUROGESIC (Janssen-Cilag) Ⓢ

fentanyl		
dispositif transderm.		
5 x 12,5 µg/1 h (2,1 mg/5,25 cm ²)	R/b Ⓢ	16,02 €
10 x 12,5 µg/1 h (2,1 mg/5,25 cm ²)	R/b Ⓢ	26,54 €
5 x 25 µg/1 h (4,2 mg/10,5 cm ²)	R/b Ⓢ	20,15 €
10 x 25 µg/1 h (4,2 mg/10,5 cm ²)	R/b Ⓢ	33,75 €
5 x 50 µg/1 h (8,4 mg/21 cm ²)	R/b Ⓢ	33,16 €
10 x 50 µg/1 h (8,4 mg/21 cm ²)	R/b Ⓢ	58,33 €
5 x 75 µg/1 h (12,6 mg/31,5 cm ²)	R/b Ⓢ	44,69 €
10 x 75 µg/1 h (12,6 mg/31,5 cm ²)	R/b Ⓢ	78,24 €
5 x 100 µg/1 h (16,8 mg/42 cm ²)	R/b Ⓢ	54,99 €
10 x 100 µg/1 h (16,8 mg/42 cm ²)	R/b Ⓢ	93,92 €
(stupéfiant)		

FENTANYL EG (Eurogenerics) Ⓢ

fentanyl		
dispositif transderm. Matrix		
10 x 12,5 µg/1 h (2,063 mg/3,75 cm ²)	R/b Ⓢ	26,53 €
10 x 25 µg/1 h (4,125 mg/7,5 cm ²)	R/b Ⓢ	30,59 €
10 x 50 µg/1 h (8,25 mg/15 cm ²)	R/b Ⓢ	58,32 €
10 x 75 µg/1 h (12,375 mg/22,5 cm ²)	R/b Ⓢ	78,23 €
10 x 100 µg/1 h (16,5 mg/30 cm ²)	R/b Ⓢ	93,91 €
(stupéfiant)		

FENTANYL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

fentanyl		
dispositif transderm. Matrix		
10 x 12,5 µg/1 h (2,89 mg/5,25 cm ²)	R/b Ⓢ	26,00 €
5 x 25 µg/1 h (5,78 mg/10,5 cm ²)	R/b Ⓢ	21,05 €
10 x 25 µg/1 h (5,78 mg/10,5 cm ²)	R/b Ⓢ	30,59 €
5 x 50 µg/1 h (11,56 mg/21 cm ²)	R/b Ⓢ	34,68 €
10 x 50 µg/1 h (11,56 mg/21 cm ²)	R/b Ⓢ	61,31 €
5 x 75 µg/1 h (17,34 mg/31,5 cm ²)	R/b Ⓢ	46,88 €
10 x 75 µg/1 h (17,34 mg/31,5 cm ²)	R/b Ⓢ	82,17 €
5 x 100 µg/1 h (23,12 mg/42 cm ²)	R/b Ⓢ	57,76 €
10 x 100 µg/1 h (23,12 mg/42 cm ²)	R/b Ⓢ	98,78 €
(stupéfiant)		

MATRIFEN (Takeda) Ⓢ

fentanyl		
dispositif transderm.		
2 x 12 µg/1 h (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b Ⓢ	9,39 €
5 x 12 µg/1 h (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b Ⓢ	16,64 €
10 x 12 µg/1 h (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b Ⓢ	27,67 €
2 x 25 µg/1 h (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b Ⓢ	11,14 €
5 x 25 µg/1 h (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b Ⓢ	21,05 €
10 x 25 µg/1 h (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b Ⓢ	33,76 €
5 x 50 µg/1 h (5,5 mg/16,8 cm ²)	R/b Ⓢ	34,68 €
10 x 50 µg/1 h (5,5 mg/16,8 cm ²)	R/b Ⓢ	61,31 €
5 x 75 µg/1 h (8,25 mg/25,2 cm ²)	R/b Ⓢ	46,88 €
10 x 75 µg/1 h (8,25 mg/25,2 cm ²)	R/b Ⓢ	82,17 €
5 x 100 µg/1 h (11 mg/33,6 cm ²)	R/b Ⓢ	57,76 €
10 x 100 µg/1 h (11 mg/33,6 cm ²)	R/b Ⓢ	98,78 €
(stupéfiant)		

Hydromorphe

Posol. per os en cas de douleur sévère chez les patients cancéreux

- gélules: 1,3 mg toutes les 4 heures, augmenter la dose progressivement en fonction de la réponses

- gélules à libération modifiée: 4 mg toutes les 12 heures, ensuite adapter la dose individuellement

Maintenir la durée du traitement la plus courte que possible en situation non palliative

PALLADONE (Mundipharma) Ⓢ

hydromorphe, chlorhydrate
gél. Immediate Release

28 x 1,3 mg R/b ○ 9,14 €

28 x 2,6 mg R/b ○ 13,73 €

gél. lib. prol. Slow Release

30 x 4 mg R/b ○ 20,51 €

30 x 8 mg R/b ○ 34,46 €

30 x 16 mg R/b ○ 59,47 €

30 x 24 mg R/b ○ 73,85 €

sol. inj./perf. i.v./s.c. [amp.]

5 x 2 mg/1 ml R/ 22,59 €

5 x 10 mg/1 ml R/ 55,75 €

5 x 20 mg/1 ml R/ 105,60 €

(stupéfiant)

Méthadone

Posol. per os en cas de douleur sévère: 5 à 10 mg toutes les 6 à 8 heures, ensuite adapter la posologie individuellement

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

MEPHENON (Sterop) Ⓢ

méthadone, chlorhydrate

compr. (séc.)

30 x 5 mg R/ 8,75 €

sol. inj. i.m./i.v. [amp.]

6 x 10 mg/1 ml R/ 9,41 €

(stupéfiant)

Morphine par voie orale à libération normale

Posol.

- douleur aiguë: commencer par 10 mg toutes les 4 heures, adapter la dose individuellement; chez les personnes âgées commencer par 5 mg toutes les 4 heures

- douleur chronique: commencer par 5 à 10 mg toutes les 4 heures, adapter la dose individuellement

- douleur cancéreuse paroxystique en situation palliative: voir *Formulaire de soins aux Personnes Âgées*

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non-palliative

MS DIRECT (Mundipharma) Ⓢ

morphine, sulfate

compr. enr. (séc.)

56 x 10 mg R/ 18,66 €

(stupéfiant)

Morphine par voie orale à libération prolongée

Posol.

- douleur en situations non palliatives: 10 à 30 mg toutes les 12 heures, augmenter progressivement si nécessaire

- douleur en soins palliatifs (sans utilisation préalable d'opioïdes): 20-30 mg p.j. en 2 doses, adapter la dose individuellement

- douleur en soins palliatifs (avec utilisation préalable d'un opioïde peu puissant): calculer à l'aide du tableau d'équivalence (voir dans 8.3.), ensuite adapter la dose individuellement (voir aussi *Formulaire de soins aux Personnes Âgées*). Normalement, commencer par 40-60 mg p.j. en 2 doses

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

MORPHINE TEVA (Teva) Ⓢ

morphine, sulfate

compr. lib. prol.

30 x 10 mg R/b ⊖ 7,88 €

30 x 30 mg R/b ⊖ 12,67 €

60 x 30 mg R/b ⊖ 20,80 €

30 x 60 mg R/b ⊖ 22,55 €

60 x 60 mg R/b ⊖ 35,03 €

30 x 100 mg R/b ⊖ 31,81 €

(stupéfiant)

MS CONTIN (Mundipharma) Ⓢ

morphine, sulfate

compr. lib. prol.

30 x 10 mg R/b ○ 10,05 €

30 x 30 mg R/b ○ 16,39 €

56 x 30 mg R/b ○ 23,25 €

30 x 60 mg R/b ○ 26,58 €

56 x 60 mg R/b ○ 36,55 €

30 x 100 mg R/b ○ 35,30 €

(stupéfiant)

Morphine par voie parentérale

Posol. i.m., s.c., i.v.

- douleur aiguë: commencer par 5 mg toutes les 4 heures (30 mg sur 24 heures), adapter la dose individuellement

- douleur chronique: commencer par 5-10 mg toutes les 4 heures, adapter la dose individuellement

- douleur cancéreuse paroxystique en situations palliatives: (voir *Formulaire de soins aux Personnes Âgées*)

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

MORPHINE HCL STEROP (Sterop) Ⓢ

morphine, chlorhydrate

sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c./i.théc./p.dural [amp.]

10 x 10 mg/1 ml R/ 9,35 €

10 x 20 mg/1 ml R/ 15,03 €

10 x 30 mg/1 ml R/ 16,88 €

10 x 40 mg/1 ml R/ 22,98 €

(stupéfiant)

Oxycodone

Posol. en cas de douleur aiguë ou chronique sévère

- *per os* (comprimés à libération normale): commencer par 5 mg toutes les 4 à 6 heures, adapter la dose individuellement jusqu'à maximum 400 mg p.j.
 - *per os* (comprimés à libération modifiée): commencer par 10 mg toutes les 12 heures, adapter la dose individuellement jusqu'à maximum 200 mg par dose toutes les 12 heures
 - *injection i.v.*: 1-10 mg toutes les 4 heures si nécessaire
 - *perfusion i.v.*: commencer par 2 mg/heure, adapter individuellement
 - *injection s.c.*: commencer par 5 mg toutes les 4 heures, adapter individuellement
 - *perfusion s.c.*: commencer par 7,5 mg/24 heures, adapter individuellement
- Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

OXYCODONE TEVA (Teva) 

oxycodone, chlorhydrate
compr. lib. prol.

30 x 5 mg	R/b 	7,23 €
60 x 5 mg	R/b 	9,00 €
30 x 10 mg	R/b 	8,96 €
60 x 10 mg	R/b 	12,51 €
30 x 20 mg	R/b 	13,02 €
60 x 20 mg	R/b 	19,80 €
30 x 40 mg	R/b 	19,20 €
60 x 40 mg	R/b 	31,74 €
60 x 80 mg	R/b 	46,65 €

(stupéfiant)

OXYCODON SANDOZ (Sandoz) 

oxycodone, chlorhydrate
compr. lib. prol.

30 x 5 mg	R/b 	7,23 €
60 x 5 mg	R/b 	9,00 €
30 x 10 mg	R/b 	8,96 €
60 x 10 mg	R/b 	12,51 €
30 x 20 mg	R/b 	13,02 €
60 x 20 mg	R/b 	19,80 €
30 x 40 mg	R/b 	19,20 €
60 x 40 mg	R/b 	31,74 €
30 x 80 mg	R/b 	29,68 €
60 x 80 mg	R/b 	46,65 €

(stupéfiant)

OXYCONTIN (Mundipharma) 

oxycodone, chlorhydrate
compr. lib. prol.

30 x 5 mg	R/b 	8,35 €
30 x 10 mg	R/b 	10,10 €
30 x 20 mg	R/b 	14,77 €
30 x 40 mg	R/b 	22,82 €
30 x 80 mg	R/b 	35,33 €

(stupéfiant)

OXYNORM (Mundipharma) 

oxycodone, chlorhydrate
compr. orodisp. Instant

28 x 5 mg	R/b 	9,61 €
28 x 10 mg	R/b 	14,73 €
28 x 20 mg	R/b 	24,54 €

sol. inj./perf. i.v./s.c. [amp.]

5 x 20 mg/2 ml	R/	22,53 €
5 x 50 mg/1 ml	R/	73,91 €

(stupéfiant)

Pentazocine

La spécialité Fortal® n'est plus commercialisée depuis août 2017.

Péthidine**PETHISOM (Sterap) **

péthidine, chlorhydrate

sol. inj./perf. à diluer i.m./i.v./s.c. [amp.]

5 x 100 mg/2 ml	R/	7,83 €
10 x 100 mg/2 ml	R/	13,22 €

(stupéfiant)

Piritramide**DIPIDOLOR (Janssen-Cilag) **

piritramide

sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]

5 x 20 mg/2 ml	R/b 	6,86 €
----------------	---	--------

(stupéfiant)

Tapentadol

Posol.

- douleur aiguë modérée à sévère: *per os* (comprimés à libération normale, non modifiée): commencer par 50 mg toutes les 4 à 6 heures, adapter la dose individuellement jusqu'à maximum 700 mg dans les premières 24 heures, ensuite maximum 600 mg par jour
 - douleur chronique sévère: *per os* (comprimés à régulation modifiée): 50 mg toutes les 12 heures, adapter la dose individuellement jusqu'à maximum 500 mg par jour
- Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

PALEXIA (Grünenthal) 

tapentadol (chlorhydrate)

compr. pellic.

30 x 50 mg	R/b! 	23,79 €
30 x 75 mg	R/b! 	32,41 €
30 x 100 mg	R/b! 	41,05 €

compr. lib. prol.

60 x 50 mg	R/b! 	41,05 €
60 x 100 mg	R/b! 	75,57 €
60 x 150 mg	R/b! 	108,71 €
60 x 200 mg	R/b! 	141,86 €
60 x 250 mg	R/b! 	175,03 €

(assimilé aux stupéfiants)

Tramadol

Posol.

- per os (compr. à lib. normale):

- douleur aiguë sévère: commencer par 100 mg, ensuite adapter individuellement jusqu'à 50-100 mg toutes les 4 à 6 heures, maximum 400 mg/24 heures

- douleur chronique sévère: commencer par 50 mg, ensuite adapter la dose individuellement jusqu'à maximum 400 mg/24 heures

- per os (compr. à lib. prolongée):

- douleur modérée à sévère: commencer par 50-100 mg 2 x p.j., adapter individuellement jusqu'à 150-200 mg 2 x p.j. (max. 400 mg/24 heures)

- voie i.m.:

- douleur modérée à sévère: 50-100 mg toutes les 4 à 6 heures

- injection/perfusion i.v.:

- douleur modérée à sévère: 50-100 mg toutes les 4 à 6 heures

- douleur postopératoire: commencer par 100 mg, ensuite 50 mg toutes les 10 à 20 minutes jusqu'à maximum 250 mg la première heure, max. 600 mg/24 heures

Le nombre de gouttes par millilitre peut varier d'une spécialité à l'autre. Celui-ci est mentionné au niveau de chaque spécialité.

Il n'existe plus de spécialité à base de tramadol à usage rectal depuis avril 2018.

Maintenir la durée du traitement aussi courte que possible en situation non palliative

DOLZAM (Zambon) 

tramadol, chlorhydrate
gél.

30 x 50 mg	R/b	Q	9,75 €
60 x 50 mg	R/b	Q	12,88 €

compr. lib. prol. Retard

56 x 75 mg	R/b	Q	16,21 €
56 x 100 mg	R/b	Q	16,90 €
56 x 150 mg	R/b	Q	23,56 €
56 x 200 mg	R/b	Q	27,11 €

compr. lib. prol. Uno

28 x 150 mg	R/b	Q	16,21 €
-------------	-----	---	---------

compr. lib. prol. Uno

28 x 200 mg	R/b	Q	18,27 €
14 x 300 mg	R/b	Q	16,21 €
14 x 400 mg	R/b	Q	18,27 €

gtts sol. (flac. compte-gouttes)

1 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	Q	8,36 €
3 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	Q	13,30 €
5 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	Q	16,97 €

(1 ml = 20 gouttes = 100 mg)

TRADONAL (Meda Pharma) 

tramadol, chlorhydrate
gél.

30 x 50 mg	R/b	⊖	7,79 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	10,30 €

compr. orodisp. Odis

30 x 50 mg	R/b	⊖	7,79 €
------------	-----	---	--------

gél. lib. prol. Retard

60 x 50 mg	R/b	Q	13,65 €
60 x 100 mg	R/b	Q	18,69 €
60 x 150 mg	R/b	Q	25,36 €
60 x 200 mg	R/b	Q	28,26 €

gtts sol. (flac. compte-gouttes)

10 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	6,68 €
30 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	10,95 €

(1 ml = 40 gouttes = 100 mg)

sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]

10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	9,42 €
------------------	-----	---	--------

CONTRAMAL (Grünenthal) 

tramadol, chlorhydrate

gél.

30 x 50 mg	R/b	Q	9,49 €
60 x 50 mg	R/b	Q	12,58 €

compr. lib. prol. Retard

30 x 50 mg	R/b	Q	9,14 €
60 x 50 mg	R/b	Q	11,21 €
30 x 100 mg	R/b	Q	12,58 €
60 x 100 mg	R/b	Q	16,79 €
20 x 150 mg	R/b	Q	12,58 €
60 x 150 mg	R/b	Q	22,32 €
20 x 200 mg	R/b	Q	13,99 €
60 x 200 mg	R/b	Q	25,43 €

gtts sol. (flac. compte-gouttes)

1 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	Q	8,22 €
3 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	Q	12,58 €

(1 ml = 40 gouttes = 100 mg)

gtts sol. (pompe doseuse)

1 x 50 ml 100 mg/1 ml R/b	Q	15,95 €
---------------------------	---	---------

(1 ml = 8 pressions = 100 mg)

sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]

5 x 100 mg/2 ml	R/b	Q	8,13 €
10 x 100 mg/2 ml	R/b	Q	10,32 €

TRAMADOL EG (Eurogenerics) 

tramadol, chlorhydrate

compr. (séc.)

30 x 50 mg	R/b	⊖	7,47 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,83 €

compr. lib. prol. Retard

30 x 100 mg	R/b	⊖	9,83 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,77 €
90 x 100 mg	R/b	⊖	20,13 €
20 x 150 mg	R/b	⊖	9,83 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	20,15 €
90 x 150 mg	R/b	⊖	27,22 €
20 x 200 mg	R/b	⊖	10,88 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	23,06 €
90 x 200 mg	R/b	⊖	31,34 €

gtts sol. (flac. compte-gouttes)

10 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	6,61 €
30 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	9,83 €
50 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	12,86 €

(1 ml = 40 gouttes = 100 mg)

sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c. [amp.]

10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,58 €
------------------	-----	---	--------

CONTRAMAL (Impexco) 

tramadol, chlorhydrate

gtts sol. (pompe doseuse)

1 x 50 ml 100 mg/1 ml R/b	Q	15,95 €
---------------------------	---	---------

(1 ml = 8 pressions = 100 mg; importation parallèle)

TRAMADOL SANDOZ (Sandoz) 

tramadol, chlorhydrate		
gél.		
30 x 50 mg	R/b ⊖	7,46 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	9,60 €
compr. lib. prol.		
30 x 100 mg	R/b ⊖	9,81 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	13,74 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	21,79 €
20 x 150 mg	R/b ⊖	9,81 €
60 x 150 mg	R/b ⊖	20,13 €
100 x 150 mg	R/b ⊖	27,20 €
20 x 200 mg	R/b ⊖	10,87 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	23,03 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	31,33 €
compr. lib. prol. Uno		
60 x 200 mg	R/b ⊖	23,22 €
gtts sol. (flac. compte-gouttes)		
1 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b ⊖		6,59 €
(1 ml = 40 gouttes = 100 mg)		
gtts sol. (pompe doseuse)		
1 x 50 ml 100 mg/1 ml R/b ⊖		12,46 €
(1 ml = 8 pressions = 100 mg)		

TRAMIUM (SMB) 

tramadol, chlorhydrate		
gél. lib. prol.		
30 x 100 mg	R/b ⊖	10,50 €
30 x 150 mg	R/b ⊖	14,36 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	16,48 €

8.3.2. ASSOCIATIONS**Positionnement**

– Pour la prise en charge de la douleur, voir 8.1.

– Les préparations à base d'un seul principe actif sont toujours à préférer en termes d'innocuité.

– En cas d'efficacité insuffisante du paracétamol, on souhaite parfois associer pour une courte période de la codéine à dose suffisamment élevée (chez l'adulte, 30 mg de codéine ou plus par prise); de telles doses de codéine entraînent toutefois des effets indésirables, surtout chez les personnes âgées (voir la rubrique «Précautions particulières»).

– La place de l'association ibuprofène + codéine n'est pas claire et son usage devrait être limité dans le temps.

– L'association de codéine, de caféine ou d'autres psychotropes au paracétamol ou à l'ibuprofène, pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.

– Les associations fixes contenant du tramadol associé au paracétamol n'ont pas beaucoup de sens: le tramadol est difficile à doser et les constituants ont une demi-vie très différente.

– Il existe des associations fixes de tilidine et d'oxycodone avec la naloxone, un antagoniste opioïde.

- L'association de tilidine + naloxone a pour objectif de lutter contre un usage abusif. Lorsque cette association est utilisée aux doses normales, on s'attend à ce que la naloxone n'atteigne pas la circulation générale

(en raison de la métabolisation lors du premier passage hépatique). En cas de prise de doses trop élevées ou trop fréquentes, la naloxone pourrait, malgré un premier passage hépatique, quand même atteindre la circulation générale et contrecarrer l'effet de la tilidine. Cela signifie aussi que cette association n'a pas d'intérêt dans les situations où il est nécessaire d'augmenter la dose, comme p.ex. chez les patients en phase terminale.

- L'association d'oxycodone + naloxone a pour objectif de contrecarrer la constipation due à l'oxycodone par un effet local de la naloxone. Il n'est cependant pas clair si cela offre un avantage par rapport à un traitement laxatif classique. Cette association est parfois aussi utilisée comme traitement de deuxième intention dans le syndrome des jambes sans repos; les opioïdes ne sont toutefois pas ici un premier choix [voir *Folia de février 2015*].

- Ces associations ne peuvent pas être utilisées en même temps qu'un autre opioïde.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 8.2.1. (pour le paracétamol), 8.3. (pour les opioïdes), 8.4. (pour les antagonistes morphiniques) et 9.1.

– Une attention particulière doit être accordée aux personnes âgées, chez qui le risque de saignements digestifs, insuffisance cardiaque et rénale dus au AINS et le risque de constipation, confusion et sédation dues aux opioïdes sont augmentés.

– Contre-indication pour médicaments contenant de la codéine: insuffisance rénale.

– Pour certaines associations l'insuffisance rénale est mentionnée dans la rubrique contre-indication du RCP.

Ibuprofène 400 mg + codéine 30 mg

Posol. – (médicament à déconseiller)

BRUFEN CODEINE (Mylan EPD) 

ibuprofène 400 mg		
codéine, phosphate 30 mg		
compr. pellic.		
30	R/	9,25 €

Paracétamol 500 mg + codéine 30 mg

Posol. jusqu'à 3 x p.j. 1 à 2 compr.

ALGOCOD (SMB) Ⓞ

paracétamol 500 mg codéine, phosphate 30 mg compr. efferv.	R/Chr	6,35 €
32		

DAFALGAN CODEINE*(Bristol-Myers Squibb) Ⓞ*

paracétamol 500 mg codéine, phosphate 30 mg compr. pellic.	R/	6,31 €
30		
compr. efferv. (séc.)	R/	10,05 €
40		

Tramadol + dexkétoprofène

Posol. – (médicament à déconseiller)

SKUDEXA (Menarini)

tramadol, chlorhydrate 75 mg dexkétoprofène (trométamol) 25 mg compr. pellic. (séc.)	R/	9,76 €
15		

Tramadol + paracétamol

Posol. – (médicament à déconseiller)

ALGOTRA (SMB)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic. (séc.)	R/c ⊖	8,16 €
30	R/c ⊖	16,13 €
100		
compr. efferv.	R/c ⊖	9,39 €
40		

PONTALSIC (Grünenthal)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/	14,68 €
40		

TRAMADOL / PARACETAMOL EG*(Eurogenerics)*

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	7,02 €
20	R/c ⊖	11,85 €
60	R/c ⊖	16,13 €
100		

TRAMADOL / PARACETAMOL KRKA (KRKA)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	11,85 €
60	R/c ⊖	14,98 €
90		

TRAMADOL / PARACETAMOL SANDOZ*(Sandoz)*

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr.	R/c ⊖	7,03 €
20	R/c ⊖	11,85 €
60	R/c ⊖	16,11 €
100		

TRAMADOL / PARACETAMOL TEVA (Teva)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	7,02 €
20	R/c ⊖	11,49 €
60	R/c ⊖	14,99 €
90	R/c ⊖	18,44 €
120		

ZALDIAR (Grünenthal)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	8,73 €
20	R/c ⊖	14,34 €
60	R/c ⊖	18,13 €
100		

ZALDIAR (PI-Pharma)

tramadol, chlorhydrate 37,5 mg paracétamol 325 mg compr. pellic.	R/c ⊖	8,63 €
20	R/c ⊖	14,12 €
60		
(importation parallèle)		

Autres associations**NEVRINE CODEINE (Sterop) Ⓞ**

paracétamol 500 mg codéine, phosphate 30 mg caféine 50 mg compr.	R/	4,20 €
20		

TARGINACT (Mundipharma) Ⓞ

oxycodone, chlorhydrate 5 mg naloxone, chlorhydrate 2,5 mg compr. lib. prol.	R/	16,21 €
30		

oxycodone, chlorhydrate 10 mg naloxone, chlorhydrate 5 mg compr. lib. prol.	R/	25,65 €
30		

oxycodone, chlorhydrate 20 mg naloxone, chlorhydrate 10 mg compr. lib. prol.	R/	43,06 €
30		

oxycodone, chlorhydrate 40 mg naloxone, chlorhydrate 20 mg compr. lib. prol.	R/	74,73 €
30		
(stupéfiant)		

VALTRAN (Pfizer) 

tilidine, chlorhydrate 50 mg		
naloxone, chlorhydrate 4 mg		
compr. lib. prol. Retard		
30	R/b <u>Q</u>	11,50 €
60	R/b <u>Q</u>	17,20 €

tilidine, chlorhydrate 100 mg		
naloxone, chlorhydrate 8 mg		
compr. lib. prol. Retard		
30	R/b <u>Q</u>	16,76 €
60	R/b <u>Q</u>	27,02 €

tilidine, chlorhydrate 150 mg		
naloxone, chlorhydrate 12 mg		
compr. lib. prol. Retard		
30	R/b <u>Q</u>	21,32 €
60	R/b <u>Q</u>	33,40 €

tilidine, chlorhydrate 50 mg/0,72 ml		
naloxone, chlorhydrate 4 mg/0,72 ml		
gtts sol.		
10 ml	R/b <u>⊖</u>	6,67 €
20 ml	R/b <u>⊖</u>	8,18 €
60 ml	R/b <u>⊖</u>	14,19 €

(0,72 ml = 20 gouttes)
(stupéfiant)

Posol. – (médicament à déconseiller)

8.4. Antagonistes opioïdes

La naloxone, le nalméfène et la naltrexone sont des antagonistes des récepteurs aux opioïdes centraux et périphériques.

La méthyl-naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes périphériques, entre autres au niveau des muqueuses gastro-intestinales.

Positionnement

- La méthyl-naltrexone [voir *Folia de novembre 2009*] est utilisé dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes, p.ex. chez les patients en soins palliatifs lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante, et ce sans modifier l'effet de l'opioïde. L'efficacité de la méthyl-naltrexone est limitée. Il n'existe pas d'études comparatives avec des laxatifs classiques.
- Le nalméfène est utilisé dans l'alcoolisme (voir 10.5.1.).
- La naloxone (voir 20.1.1.7.) peut être utilisée dans le traitement des intoxications aiguës par des opioïdes.
- La naltrexone (voir 10.5.3.) peut être utilisée chez les personnes dépendantes aux opioïdes, après la phase initiale de désintoxication. Elle est aussi parfois utilisée dans le cadre de l'addiction à l'alcool pour le maintien de l'abstinence alcoolique en soutien à la prévention des rechutes (voir 10.5.1.).

Contre-indications

- Méthyl-naltrexone: obstruction ou risque d'obstruction gastro-intestinale.

Effets indésirables

- Méthyl-naltrexone: douleurs abdominales, flatulence, diarrhée, nausées, vertiges; rarement perforation gastrique ou intestinale.

Interactions

- Manifestations de sevrage ou de perte de l'effet analgésique en cas d'association à des opioïdes.

Méthyl-naltrexone

RELISTOR (Swedish Orphan) G_1D

méthyl-naltrexone, bromure
sol. inj. s.c. [flac.]

1 x 12 mg/0,6 ml	R/	42,82 €
7 x 12 mg/0,6 ml	R/b! O	191,69 €

9. Pathologies ostéo-articulaires

- 9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- 9.2. Arthrite chronique
- 9.3. Goutte
- 9.4. Arthrose
- 9.5. Ostéoporose et maladie de Paget
- 9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Positionnement

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés analgésiques et antipyrétiques (*voir* 8.1.), anti-inflammatoires et certains aussi des propriétés antiagrégantes.
- Bien que l'acide acétylsalicylique (*voir* 8.2.2.) exerce aussi un effet anti-inflammatoire, la dénomination «médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens» est le plus souvent réservée aux médicaments mentionnés ci-dessous.
- Les effets indésirables des AINS sont fréquents (*voir* rubrique «Effets indésirables»).
- Les AINS bloquent la synthèse des prostaglandines en inhibant l'activité d'enzymes cyclo-oxygénases comme la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) qui intervient dans la formation des prostaglandines induites lors de processus inflammatoires et la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) impliquée notamment dans la synthèse des prostaglandines ayant un rôle dans la protection de la muqueuse gastrique. Les AINS classiques (syn. non COX-sélectifs) inhibent les deux isoenzymes de manière assez comparable; les AINS dits COX-2 sélectifs inhibent préférentiellement la COX-2.
- Les AINS COX-2 sélectifs (célécoxib, étoricoxib et parécoxib) exercent un effet anti-inflammatoire comparable à celui des AINS classiques. Ils provoquent moins de dyspepsie et un peu moins de complications gastro-intestinales sévères que la plupart des AINS classiques, mais ils augmentent davantage le risque de problèmes cardio-vasculaires par rapport à la plupart des AINS classiques (*voir* rubrique «Effets indésirables»).
- Bien que les AINS classiques inhibent l'agrégation plaquettaire de manière variable, seul l'acide acétylsalicylique a un effet favorable prouvé dans la prévention cardio-vasculaire. Les AINS COX-2 sélectifs n'influencent pas l'agrégation plaquettaire.
- L'association d'opioïde à un AINS (*voir* 8.3.2.) peut favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.
- L'administration parentérale d'AINS n'a qu'une place limitée (p.ex. pour lutter contre la douleur postopératoire ou dans la colique néphrétique), et les effets indésirables gastro-intestinaux graves ne sont pas évités avec cette voie d'administration.
- Les AINS à usage local (*voir* 9.1.2.1.) sont appliqués dans le traitement symptomatique de certaines affections ostéo-articulaires chroniques ou de traumatismes. En cas d'arthrose du genou ou de la main, leur efficacité est souvent comparable à celle des AINS par voie orale [*voir Folia d'août* 2008]. Des effets indésirables locaux mais aussi systémiques peuvent survenir, entre autres en cas d'application sur une grande surface et en cas de diminution de la fonction rénale.

Indications (synthèse du RCP)

- Pathologies inflammatoires diverses, surtout du système locomoteur.
- Douleur d'origines diverses (*voir* 8.1.), dont la dysménorrhée primaire et les coliques néphrétiques.
- Fièvre: pour l'ibuprofène à faible dose chez l'adulte et chez l'enfant; pour le naproxène à faible dose chez l'adulte (*voir* 8.1.).

Contre-indications

- Ulcère gastro-duodéal actif.
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance cardiaque grave.
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance rénale est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.
- Les AINS COX-2 sélectifs ainsi que les AINS COX-2 non sélectifs acéclofénac, diclofénac et ibuprofène à dose élevée et prolongée: également coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et insuffisance cardiaque modérée à sévère.
- Etoricoxib: aussi hypertension non contrôlée.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (GI) et lésions au niveau de la muqueuse GI: ulcération, hémorragie, perforation [voir *Folia de mars 2011*].
 - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables GI sévères, parfois sans symptômes préalables.
 - Des lésions GI peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration des AINS, y compris par voie parentérale et rectale.
 - Dans quelle mesure les AINS diffèrent entre eux en ce qui concerne le risque GI fait toujours l'objet de discussions. Le piroxicam et le kétorolac présentent un risque plus élevé d'effets indésirables GI et de complications ulcéreuses telles que hémorragie et perforation. Avec l'ibuprofène, les AINS COX-2 sélectifs et peut-être la nabumétone, le risque d'ulcère serait plus faible et il y aurait une légère diminution des complications ulcéreuses, comparé aux autres AINS.
- Risque accru d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux [voir *Folia de septembre 2014, Folia de juin 2015 et Folia de novembre 2015*].
 - Le risque est probablement le plus important pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac et le diclofénac, et probablement le plus faible pour le naproxène. Pour l'ibuprofène, les données ne sont pas univoques: il y a seulement une suspicion de risque accru en cas d'utilisation prolongée de doses élevées. Pour les autres AINS, très peu de données sont disponibles, mais il est admis que ce risque cardio-vasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS.
 - Le risque augmente vraisemblablement avec la dose et la durée du traitement.
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque: tous les AINS augmentent le risque d'insuffisance cardiaque aiguë.
- Élévation de la pression artérielle.
- Insuffisance rénale aiguë et chronique.
 - Insuffisance rénale aiguë, surtout en cas de déplétion volémique consécutive à la prise de diurétiques ou à une restriction sodée, en cas de préexistence d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance rénale chronique, d'une cirrhose hépatique avec ascite, d'un syndrome néphrotique ou d'une artériopathie périphérique, ou en cas de prise concomitante d'IECA, ou de sartans.
 - Chez l'enfant, une insuffisance rénale aiguë a également été observée en cas de déshydratation (en cas de fièvre ou de diarrhée) ou avec des doses élevées [voir *Folia de juillet 2005*].
 - Rare: néphrite interstitielle, syndrome néphrotique.
- Hémorragies, troubles hématologiques.
- Hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angioedème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique et entre les AINS.
- Hyperkaliémie, surtout chez les patients en insuffisance rénale et les patients traités par des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des IECA ou des sartans ou des héparines (en ce qui concerne l'hyperkaliémie, voir *Intro.6.2.7.*).
- Suspicion d'une diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage chronique.
- Céphalées, vertiges et confusion, surtout avec les dérivés arylacétiques et indoliques.
- Hépatotoxicité: élévation réversible des transaminases fréquemment rapportée; rarement insuffisance hépatique aiguë potentiellement fatale. Le diclofénac est le plus souvent associé à des effets indésirables hépatiques.
- Aggravation et apparition de diverses affections cutanées, allant jusqu'au syndrome de Lyell et au syndrome de Stevens-Johnson, avec tous les AINS (particulièrement avec le piroxicam, voir *Folia de novembre 2007*).

- Incidence plus élevée de complications cutanées sévères (abcès, nécrose) chez les patients atteints de varicelle ou de zona traités par un AINS [voir *Folia de mai* 2013].
- Augmentation possible du risque de complications en cas de pneumonie.

Grossesse et allaitement

- **Les AINS sont à déconseiller pendant la grossesse.**
- **Premier trimestre: risque d'avortement spontané et suspicion d'un effet tératogène.**
- **Troisième trimestre: en cas de prises répétées, prolongation de la grossesse et de l'accouchement, hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, fermeture prématurée du canal artériel, et hypertension pulmonaire. Même en cas d'utilisation de courte durée, une insuffisance rénale (avec risque d'oligohydramnios) et une insuffisance cardiaque peuvent survenir chez le fœtus et chez le nouveau-né.**

Interactions

- Risque accru de lésions GI dues aux AINS en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses) et en cas de consommation chronique ou excessive d'alcool.
- En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, même à faible dose, le bénéfice GI des AINS COX-2 sélectifs disparaît complètement.
- Risque accru d'hémorragie due aux AINS en cas d'utilisation simultanée d'antithrombotiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses), d'ISRS et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Diminution probable de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique par certains AINS (surtout étudié pour l'ibuprofène). L'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'AINS quelques heures après la préparation d'acide acétylsalicylique.
- Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine.
- Augmentation du risque d'effets indésirables avec le méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à doses élevées comme antitumoral. Chez les patients avec une fonction rénale normale, traités par de faibles doses de méthotrexate (p.ex. dans l'arthrite rhumatoïde), le risque d'augmentation de la toxicité au méthotrexate est très faible.
- Risque accru d'acidose lactique provoqué par la metformine.
- Diminution de l'effet des diurétiques et de la plupart des antihypertenseurs.
- Élévation plus prononcée de la kaliémie en cas d'association à des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et aux héparines.
- Aggravation de la fonction rénale (avec risque accru d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à des diurétiques, des IECA ou des sartans surtout en cas de sténose des artères rénales ou de déplétion volémique, et certainement en cas de traitement concomitant d'un AINS et d'un diurétique avec un IECA ou un sartan.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone.
- Augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion rénale.
- Le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène et le piroxicam sont des substrats du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le célécoxib est un substrat du CYP2C9 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- En raison de leurs effets indésirables, les AINS ne peuvent être utilisés que lorsque le rapport bénéfice/risque semble positif: dans de nombreux cas, un médicament moins toxique est suffisant (p.ex. le paracétamol dans l'arthrose ou en cas de fièvre).
- **Chez les personnes âgées, les effets indésirables des AINS sont plus fréquents et ont souvent des conséquences plus graves.** L'indication doit être établie très rigoureusement; la posologie et la durée du traitement doivent être limitées autant que possible. Chez les personnes âgées, il est préférable d'opter pour un AINS à courte demi-vie (p.ex. l'ibuprofène). Les oxicams ont une longue demi-vie.
- L'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), d'un antihistaminique H₂ à double dose ou de misoprostol permet de diminuer la toxicité GI des AINS; on ne dispose de données limitées d'un effet protecteur sur les complica-

tions ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie que pour les IPP et le misoprostol. Une telle association est recommandée chez les patients à risque: personnes > 65 ans, personnes avec une comorbidité importante, des antécédents d'ulcère peptique (certainement en cas de complications par hémorragie ou perforation), et en cas de traitement concomitant par des corticostéroïdes, l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant ou un anticoagulant.

– Pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac, le diclofénac et l'ibuprofène à doses élevées, il convient, vu les effets indésirables cardio-vasculaires, d'être particulièrement prudent chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires (voir la rubrique «Contre-indications»), d'hypertension et avec un risque cardio-vasculaire élevé.

– Chez les patients atteints d'une affection inflammatoire de l'intestin, les AINS doivent être utilisés avec prudence étant donné le risque d'aggravation de l'affection.

– Pour lutter contre la fièvre chez les enfants atteints de déshydratation (p.ex. en cas de diarrhée), on ne donne pas d'anti-inflammatoire tel l'ibuprofène étant donné le risque d'insuffisance rénale aiguë [voir *Folia de juillet 2005 et Folia de mai 2018*]. D'autre part, lorsqu'on utilise l'ibuprofène chez un enfant souffrant de fièvre ou de douleur, il faut toujours accorder une attention particulière à une bonne hydratation.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

9.1.1. AINS À USAGE SYSTÉMIQUE

9.1.1.1. Dérivés arylacétiques

Acéclofénac

Posol. 200 mg p.j en 2 prises

ACECLOFENAC EG (Eurogenerics)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	7,76 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	12,50 €

ACECLOFENAC SINTESA (Almirall)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	7,53 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	11,93 €

ACECLOFENAC TEVA (Teva)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	7,53 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	11,41 €

AIR-TAL (Almirall)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	9,68 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	15,59 €

BIOFENAC (Almirall)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	9,68 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	15,59 €

BIOFENAC (Impexco)

acéclofénac compr. pellic. 20 x 100 mg	R/b ⊖	9,68 €
60 x 100 mg (importation parallèle)	R/b ⊖	15,59 €

Diclofénac

Posol. per os: 75 à 150 mg p.j. en 2 à 3 prises (en 1 à 2 prises pour lib. prolongée/modifiée)

CATAFLAM (Novartis Pharma) ⊕⊖

diclofénac, potassium compr. enr. 30 x 50 mg	R/b ⊖	10,11 €
--	-------	---------

DICLOFENAC APOTEX (Apotex) ⊕⊖

diclofénac, sodium compr. lib. prol. 60 x 75 mg	R/b ⊖	10,94 €
---	-------	---------

DICLOFENAC EG (Eurogenerics) ⊕⊖

diclofénac, sodium compr. gastro-résist. 30 x 25 mg	R/b ⊖	6,19 €
100 x 25 mg	R/b ⊖	8,49 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	6,97 €
50 x 50 mg	R/b ⊖	8,49 €
compr. lib. prol. 60 x 75 mg	R/b ⊖	10,97 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	9,31 €
supp. 12 x 100 mg	R/b ⊖	6,43 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 6 x 75 mg/3 ml	R/b ⊖	6,59 €

DICLOFENAC MYLAN (Mylan) ⊕⊖

diclofénac, sodium compr. lib. prol. 60 x 75 mg	R/b ⊖	11,08 €
---	-------	---------

DICLOFENAC SANDOZ (Sandoz) ⊕⊖

diclofénac, sodium compr. gastro-résist. 30 x 50 mg	R/b ⊖	6,95 €
50 x 50 mg	R/b ⊖	8,47 €
compr. lib. prol. Retard 60 x 75 mg	R/b ⊖	10,95 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	9,15 €

MOTIFENE (Will-Pharma) 

diclofénac, sodium gél. lib. modif. 28 x 75 mg	R/b <u>Q</u>	12,19 €
56 x 75 mg	R/b <u>Q</u>	13,30 €

VOLTAREN (Novartis Pharma) 

diclofénac, sodium compr. gastro-résist. 30 x 25 mg	R/b <u>Q</u>	8,02 €
100 x 25 mg	R/b <u>Q</u>	12,29 €
50 x 50 mg	R/b <u>Q</u>	12,29 €
compr. lib. prol. Retard 60 x 75 mg	R/b <u>Q</u>	13,86 €
30 x 100 mg	R/b <u>Q</u>	12,16 €
supp. 12 x 100 mg	R/b <u>Q</u>	8,67 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.] 6 x 75 mg/3 ml	R/b <u>Q</u>	8,73 €

VOLTAREN (PI-Pharma) 

diclofénac, sodium compr. gastro-résist. 50 x 50 mg	R/b <u>Q</u>	12,29 €
compr. lib. prol. Retard 60 x 75 mg (importation parallèle)	R/b <u>Q</u>	13,84 €

Kétorolac**TARADYL (CSP Benelux) **

kétorolac, trométamol sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 5 x 10 mg/1 ml	R/b <u>O</u>	8,11 €
---	--------------	--------

9.1.1.2. Dérivés arylpropioniques**Dexkétoprofène**

Posol. 50 à 75 mg p.j. en plusieurs prises

ENANTYUM (Menarini) 

dexkétoprofène (trométamol) compr. pellic. 10 x 12,5 mg	R/	6,15 €
---	----	--------

KETESSE (Menarini) 

dexkétoprofène (trométamol) compr. pellic. (séc.) 10 x 12,5 mg	R/	6,15 €
--	----	--------

Ibuprofène

Posol.
- adulte:
douleur et fièvre: jusqu'à 3 x p.j. 200 à 400 mg (max. 2,4 g p.j.)
inflammation: 800 mg à 1,8 g p.j. en 2 à 3 prises (lib. prolongée 1,6 g en 1 prise) (max. 2,4 g p.j.)
- enfant:
fièvre: jusqu'à 5 mg/kg 3 x p.j. (max. 1,2 g p.j.)
douleur: jusqu'à 5 à 10 mg/kg 3 x p.j. (max. 1,2 g p.j.)
inflammation: 10 mg/kg 3 x p.j. (max. 2,4 g p.j.)

BRUFEN (Mylan EPD) 

ibuprofène compr. pellic. 20 x 400 mg		5,99 €
30 x 400 mg		8,98 €
100 x 400 mg	b <u>Q</u>	11,26 €
compr. pellic. Forte 30 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	6,90 €
60 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	8,76 €
compr. lib. prol. Retard 28 x 800 mg	R/b <u>Q</u>	9,57 €
60 x 800 mg	R/b <u>Q</u>	13,15 €
gran. efferv. (sachet) 20 x 600 mg	R/	6,95 €

BUPROPHAR (Teva) 

ibuprofène compr. enr. 30 x 400 mg		6,95 €
--	--	--------

IBUCAPS (Apotex) 

ibuprofène caps. molle 30 x 200 mg		8,99 €
20 x 400 mg		7,81 €
30 x 400 mg		10,32 €

IBUMED (Pharmacobel) 

ibuprofène compr. 24 x 200 mg		3,35 €
-------------------------------------	--	--------

IBUPROFEN AB (Aurobindo) 

ibuprofène compr. pellic. (séc.) 30 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	6,77 €
60 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	8,70 €

IBUPROFEN EG (Eurogenerics) 

ibuprofène compr. enr. 30 x 200 mg		5,50 €
30 x 400 mg	b <u>Θ</u>	6,12 €
100 x 400 mg	b <u>Θ</u>	8,29 €
compr. enr. (séc.) 30 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	6,78 €
50 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	8,06 €
compr. lib. prol. 30 x 800 mg	R/b <u>Θ</u>	7,83 €
60 x 800 mg	R/b <u>Θ</u>	10,55 €
sirop susp. 100 ml 200 mg/5 ml (4 %)		7,18 €

IBUPROFEN SANDOZ (Sandoz) 

ibuprofène compr. pellic. 30 x 200 mg		4,95 €
compr. pellic. (séc.) 30 x 400 mg	b <u>Θ</u>	6,12 €
100 x 400 mg	b <u>Θ</u>	8,47 €
30 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	6,77 €
50 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	8,06 €

IBUPROFEN TEVA (Teva) 

ibuprofène compr. enr. 30 x 200 mg		3,15 €
30 x 400 mg	b <u>Θ</u>	6,12 €
100 x 400 mg	b <u>Θ</u>	8,28 €
30 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	6,76 €
60 x 600 mg	R/b <u>Θ</u>	7,97 €
sirop susp. [2 %] 200 ml 100 mg/5 ml		7,18 €

IFENIN (Aurobindo) 

ibuprofène compr. pellic. (séc.) 24 x 200 mg		3,75 €
24 x 400 mg		5,50 €

NUROFEN (Reckitt Benckiser) G_{17}

ibuprofène	
compr. enr.	
30 x 200 mg	6,64 €
48 x 200 mg	8,67 €
compr. enr. Enfants	
24 x 200 mg	4,51 €
compr. enr.	
30 x 400 mg	8,99 €
compr. pellic. Fasttabs	
24 x 400 mg	8,13 €
caps. molle à mâcher Enfants	
24 x 100 mg	11,99 €
caps. molle Fastcaps	
20 x 400 mg	8,99 €
30 x 400 mg	11,89 €
sirop susp. (sans sucre) Enfants [2 %]	
200 ml 100 mg/5 ml	8,97 €
sirop susp. (sans sucre) Rouge Enfants [2 %]	
200 ml 100 mg/5 ml	8,97 €
sirop susp. (sans sucre) Enfants [4 %]	
150 ml 200 mg/5 ml	13,46 €
sirop susp. (sans sucre) Rouge Enfants [4 %]	
150 ml 200 mg/5 ml	13,46 €
suppl. Enfants	
10 x 60 mg	4,13 €
10 x 125 mg	5,43 €

NUROFEN (Impexeca) G_{17}

ibuprofène	
compr. enr.	
30 x 400 mg	8,99 €
sirop susp. (sans sucre) Rouge Enfants [4 %]	
150 ml 200 mg/5 ml (importation parallèle)	13,46 €

PERDOFEMINA*(Johnson & Johnson Consumer) G_{17}*

ibuprofène (lysine)	
compr. pellic.	
30 x 400 mg	9,45 €

PERDOPHEN (Johnson & Johnson Consumer) G_{17}

ibuprofène (lysine)	
compr. pellic.	
30 x 400 mg	9,45 €
ibuprofène	
sirop susp. [2 %]	
100 ml 100 mg/5 ml	4,70 €

SPIDIFEN (Zambon) G_{17}

ibuprofène (arginine)	
compr. pellic. (séc.)	
24 x 400 mg	7,50 €
30 x 400 mg	9,39 €
sol. (gran., sachet)	
24 x 200 mg	4,24 €
30 x 400 mg	R/b $\underline{\text{O}}$ 6,28 €

Kétoprofène

<i>Posol. per os: 200 mg p.j. en 1 prise</i>
--

ROFENID (Sanofi Belgium) G_{17}

kétoprofène	
gél. lib. prol. L.A.	
28 x 200 mg	R/b O 12,25 €
sol. inj. i.m. [amp.]	
6 x 100 mg/2 ml	R/b O 9,93 €

Naproxène

<i>Posol. 500 mg à 1 g p.j. en 1 à plusieurs prises</i>

ALEVE (Bayer) G_{17}

naproxène, sodium	
compr. pellic.	
24 x 220 mg	6,54 €

APRANAX (CSP Benelux) G_{17}

naproxène, sodium	
compr. pellic.	
30 x 275 mg	R/b $\underline{\text{O}}$ 9,36 €
compr. pellic. (séc.)	
30 x 550 mg	R/b $\underline{\text{O}}$ 11,59 €

APRANAX (Impexeca) G_{17}

naproxène, sodium	
compr. pellic. (séc.)	
30 x 550 mg (importation parallèle)	R/b $\underline{\text{O}}$ 11,12 €

NAPROSYNE (CSP Benelux) G_{17}

naproxène	
compr. gastro-résist. Enteric Coated	
30 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$ 12,40 €

NAPROXENE EG (Eurogenerics) G_{17}

naproxène	
compr. (séc.)	
50 x 250 mg	R/b O 8,32 €
30 x 500 mg	R/b O 9,08 €

naproxène, sodium	
compr. pellic. (séc.) Forte	
30 x 550 mg	R/b O 8,55 €
60 x 550 mg	R/b O 11,36 €

NAPROXEN KRKA (KRKA) G_{17}

naproxène, sodium	
compr. pellic. (séc.)	
60 x 550 mg	R/b O 11,36 €

NAPROXEN SANDOZ (Sandoz) G_{17}

naproxène	
compr. (séc.)	
50 x 250 mg	R/b O 8,33 €
30 x 500 mg	R/b O 8,87 €

Oxaprozine

La spécialité Duraprox[®] n'est plus commercialisée depuis janvier 2019.

9.1.1.3. Dérivés indoliques**Indométacine****DOLCIDIUM (SMB)**

indométacine	
suppl. GE	
12 x 50 mg	b O 7,07 €
suppl.	
12 x 100 mg	(R/b) O 8,48 €

Proglumétacine

La spécialité Tolindol[®] n'est plus commercialisée depuis septembre 2018.

9.1.1.4. Oxicams

Méloxicam

<i>Posol. per os: 7,5 à 15 mg p.j. en 1 prise</i>

MELOXICAM EG (Eurogenerics) $\text{G}_{1\text{f}}$

méloxicam compr. (séc.) 30 x 15 mg	R/b E	9,57 €
--	----------------	--------

MELOXICAM MYLAN (Mylan) $\text{G}_{1\text{f}}$

méloxicam compr. (séc.) 30 x 15 mg	R/b E	9,76 €
--	----------------	--------

MELOXICAM SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{f}}$

méloxicam compr. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/b E	7,79 €
30 x 15 mg	R/b E	9,56 €

MELOXICAM TEVA (Teva) $\text{G}_{1\text{f}}$

méloxicam compr. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/b E	7,35 €
60 x 7,5 mg	R/b E	9,50 €
30 x 15 mg	R/b E	9,48 €

MOBIC (Boehringer Ingelheim) $\text{G}_{1\text{f}}$

méloxicam compr. (séc.) 30 x 15 mg	R/b E	9,78 €
méloxicam (énolate) sol. inj. i.m. [amp.] 5 x 15 mg/1,5 ml	R/b Q	7,93 €

Piroxicam

<i>Posol. per os: 10 à 20 mg p.j. en 1 prise</i>
--

BREXINE (Chiesi) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam (bétadex) compr. (séc.) 30 x 20 mg	R/	12,11 €
compr. efferv. (séc.) Dryfiz 30 x 20 mg	R/	12,11 €

BREXINE (PI-Pharma) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam (bétadex) compr. (séc.) 30 x 20 mg (importation parallèle)	R/b Q	8,01 €
---	----------------	--------

FELDENE (Pfizer) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam gél. 30 x 20 mg	R/b E	6,28 €
compr. orodisp. Lyotabs 30 x 20 mg	R/b Q	7,98 €
supp. 12 x 20 mg	R/b E	8,12 €

FELDENE (PI-Pharma) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam compr. orodisp. Lyotabs 30 x 20 mg (importation parallèle)	R/b Q	7,98 €
---	----------------	--------

PIROXICAM EG (Eurogenerics) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam gél. 30 x 20 mg	R/b E	6,26 €
compr. disp. (séc.) 30 x 20 mg	R/b E	6,26 €
sol. inj. i.m. [amp.] 6 x 20 mg/1 ml	R/b E	7,20 €

PIROXICAM SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam compr. (séc.) 30 x 20 mg	R/b E	6,29 €
60 x 20 mg	R/b E	13,39 €

Ténoxicam

<i>Posol. 10 à 20 mg p.j. en 1 prise</i>
--

TILCOTIL (Meda Pharma)

ténoxicam compr. enr. (séc.) 30 x 20 mg	R/b O	10,98 €
60 x 20 mg	R/b O	14,86 €

9.1.1.5. AINS COX-2 sélectifs

Célécoxib

<i>Posol. 200 à 400 mg p.j. en 1 à 2 prises</i>

CELEBREX (Pfizer) $\text{G}_{1\text{f}}$

célécoxib gél. 60 x 100 mg	R/b! E	16,24 €
10 x 200 mg	R/	15,16 €
30 x 200 mg	R/b! E	13,02 €
60 x 200 mg	R/b! E	23,08 €
100 x 200 mg	R/b! O	34,13 €

CELEBREX (PI-Pharma) $\text{G}_{1\text{f}}$

célécoxib gél. 60 x 100 mg	R/b! E	16,24 €
30 x 200 mg (importation parallèle)	R/	16,21 €

CELECOXIB APOTEX (Apotex) $\text{G}_{1\text{f}}$

célécoxib gél. 30 x 100 mg	R/	8,72 €
60 x 100 mg	R/b! E	15,69 €
100 x 100 mg	R/b! E	22,96 €
10 x 200 mg	R/	8,19 €
30 x 200 mg	R/b! E	11,66 €
100 x 200 mg	R/b! E	23,52 €

CELECOXIB EG (Eurogenerics) $\text{G}_{1\text{f}}$

célécoxib gél. 60 x 100 mg	R/b! E	16,22 €
100 x 100 mg	R/b! E	23,78 €
30 x 200 mg	R/b! E	13,20 €
60 x 200 mg	R/b! E	23,07 €
100 x 200 mg	R/b! E	27,55 €

CELECOXIB KRKA (KRKA) $\text{G}_{1\text{f}}$

célécoxib gél. 60 x 100 mg	R/b! E	16,24 €
100 x 100 mg	R/b! E	23,78 €
30 x 200 mg	R/b! E	13,20 €
60 x 200 mg	R/b! E	23,08 €

CELECOXIB SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{F}}$

célecoxib			
gél.			
30 x 100 mg	R/b!	⊖	10,34 €
60 x 100 mg	R/b!	⊖	16,24 €
90 x 100 mg	R/b!	⊖	22,00 €
10 x 200 mg	R/b!	⊖	8,40 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	13,20 €
60 x 200 mg	R/b!	⊖	23,02 €
90 x 200 mg	R/b!	○	30,45 €

CELECOXIB TEVA (Teva) $\text{G}_{1\text{F}}$

célecoxib			
gél.			
30 x 100 mg	R/b!	⊖	10,39 €
90 x 100 mg	R/b!	⊖	22,06 €
10 x 200 mg	R/		16,46 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	13,10 €
90 x 200 mg	R/b!	⊖	24,18 €

Étoricoxib

Posol. 30 à 90 mg p.j. en 1 prise

ARCOXIA (MSD) $\text{G}_{1\text{F}}$

étoricoxib			
compr. pellic.			
7 x 30 mg	R/		8,33 €
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,88 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	29,87 €
7 x 60 mg	R/		13,28 €
28 x 60 mg	R/		42,54 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	41,64 €
5 x 90 mg	R/		9,48 €
28 x 90 mg	R/b!	⊖	22,11 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	43,65 €
7 x 120 mg	R/		13,28 €
28 x 120 mg	R/		42,54 €

ETORICOXIB KRKA (KRKA) $\text{G}_{1\text{F}}$

étoricoxib			
compr. pellic.			
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,88 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	29,87 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	41,64 €
28 x 90 mg	R/b!	⊖	22,11 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	43,65 €

ETORICOXIB SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{F}}$

étoricoxib			
compr. pellic.			
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,88 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	29,87 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	41,64 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	43,65 €

Parécoxib**DYNASTAT (Pfizer) $\text{G}_{1\text{F}}$**

parécoxib (sodium)			
sol. inj. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
1 x 40 mg	U.H.		[75 €]

9.1.1.6. Nabumétone

Posol. 1 g p.j. en 1 prise

GAMBARAN (Meda Pharma) $\text{G}_{1\text{F}}$

nabumétone			
compr. pellic.			
60 x 500 mg	R/b	○	12,87 €

9.1.1.7. Associations d'un AINS et d'un protecteur de la muqueuse gastrique**Positionnement**

– Voir 9.1.

– Des associations fixes d'un AINS et de misoprostol, un analogue des prostaglandines (voir 3.1.1.3. en 6.4.1.), ou d'ésoméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (voir 3.1.1.2.), sont utilisées chez les patients avec un risque élevé de développer des complications gastro-intestinales dues aux AINS. L'avantage de telles associations fixes n'est pas établi.

Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières

– Ceux des AINS (voir 9.1.) et du misoprostol (surtout de la diarrhée, voir 3.1.1.3.) ou des IPP (voir 3.1.1.2.).

Grossesse et allaitement

– L'association avec le misoprostol est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse étant donné les risques liés aux AINS et au misoprostol (voir 3.1.1.3.).

– Les AINS sont à déconseiller pendant la grossesse (voir 9.1.).

– Diarrhée chez le bébé nourri au sein dont la mère prend du misoprostol.

Diclofénac + misoprostol**ARTHROTEC (Continental Pharma) $\text{G}_{1\text{F}}$**

diclofénac, sodium 75 mg			
misoprostol 0,2 mg			
compr. lib. modif.			
60	R/b!	⊖	25,28 €

Posol. 2 compr. p.j. en 2 prises

Naproxène + ésoméprazole**VIMOVO (AstraZeneca) $\text{G}_{1\text{F}}$**

naproxène 500 mg			
ésoméprazole (magnésium) 20 mg			
compr. lib. modif.			
20	R/		12,38 €
60	R/b!	○	28,89 €

Posol. 2 compr. p.j. en 2 prises (au moins 30 minutes avant le repas)

9.1.2. ANTI-INFLAMMATOIRES À USAGE LOCAL**9.1.2.1. AINS à usage local****Positionnement**

– Voir 9.1.

– Il n'est pas clair s'il existe des différences cliniquement significatives d'efficacité entre les différents AINS à usage local.

Contre-indications

– Hypersensibilité (locale ou systémique) au produit lui-même, à d'autres AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

– Kétoprofène en usage local: exposition au soleil (même par temps couvert) et aux rayons UV pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

– Irritation cutanée.

– Réactions allergiques.

– Étofénamate, piroxicam et surtout kétoprofène [voir *Folia de juillet 2011*]: allergie de contact fréquente et parfois photosensibilité persistante. Des réactions photo-allergiques en dehors du site d'application sont également possibles.

– Lors de l'application locale, les effets indésirables systémiques des AINS sont rares. Cependant, la prudence s'impose chez les insuffisants rénaux (voir 9.1.) ainsi que lors de traitement prolongé sur de grandes surfaces.

Précautions particulières

– Certains dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (mentionné au niveau des spécialités): en cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir *Folia de septembre 2012*].

DICLOFENAC PATCH EG (Eurogenerics)

diclofénac, sodium	
emplâtre médic. transderm. local	
5 x 140 mg (14 x 10 cm)	12,98 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm)	22,48 €

DICLOTOPIC (Apotex)

diclofénac, sodium	
(sous forme de diclofénac épolamine)	
gel transderm. local	
60 g 10 mg/1 g	13,35 €
100 g 10 mg/1 g	16,47 €

DOLCISPRAY (SMB)

indométacine	
sol. spray transderm. local	
25 ml 40 mg/1 ml	9,95 €
50 ml 40 mg/1 ml	17,50 €

EXTRAPAN (Qualiphar)

ibuprofène	
gel transderm. local	
50 g 50 mg/1 g	9,95 €

FASTUM (Menarini) ▽

kétoprofène	
gel transderm. local	
60 g 25 mg/1 g	R/ 10,25 €
gel transderm. local (pompe doseuse)	
120 g 25 mg/1 g	R/ 17,31 €

FASTUM (Impexeco) ▽

kétoprofène	
gel transderm. local	
60 g 25 mg/1 g	R/ 10,25 €
gel transderm. local (pompe doseuse)	
120 g 25 mg/1 g	R/ 17,31 €
(importation parallèle)	

FELDENE (Pfizer)

piroxicam	
gel transderm. local	
50 g 5 mg/1 g	8,35 €

FLECTOR TISSUGEL (Therabel)

diclofénac, sodium	
(sous forme de diclofénac épolamine)	
emplâtre médic. transderm. local	
5 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	14,83 €
10 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	25,75 €
(contient: aluminium)	

FLEXIUM (Melisana)

étoufénamate	
crème transderm. local	
40 g 100 mg/1 g	8,77 €
100 g 100 mg/1 g	16,34 €
gel transderm. local	
40 g 100 mg/1 g	9,37 €
100 g 100 mg/1 g	17,98 €
sol. spray transderm. local	
50 ml 100 mg/1 g	12,15 €

IBUPROFEN KELA (Kela)

ibuprofène	
gel transderm. local	
50 g 50 mg/1 g	7,00 €

IBUPROFEN TEVA (Teva)

ibuprofène	
gel transderm. local	
50 g 50 mg/1 g	7,07 €
120 g 50 mg/1 g	13,49 €

KINESPIR PATCH (Teva)

diclofénac, sodium	
emplâtre médic. transderm. local	
5 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	10,98 €
10 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	19,83 €
(contient: aluminium)	

NIFLUGEL (Bristol-Myers Squibb)

acide niflumique	
gel transderm. local	
60 g 25 mg/1 g	8,38 €

NUROFEN PATCH (Reckitt Benckiser)

ibuprofène	
emplâtre médic. transderm. local	
4 x 200 mg (14 x 10 cm)	14,35 €

PIROMED (Amophar)

piroxicam	
gel transderm. local	
50 g 5 mg/1 g	7,97 €

SPORTFLEX (Neocare)

indométacine	
sol. spray transderm. local	
50 ml 10 mg/1 g	11,46 €
100 ml 10 mg/1 g	18,01 €

VOLTAREN EMULGEL (GSK)

diclofénac, sodium (sous forme de diclofénac diéthylamine)	
gel transderm. local	
60 g 10 mg/1 g	13,99 €
120 g 10 mg/1 g	21,99 €
(avec bouchon applicateur)	
120 g 10 mg/1 g	19,99 €
gel transderm. local Forte	
100 g 20 mg/1 g	23,99 €
150 g 20 mg/1 g	31,29 €

VOLTAREN EMULGEL (PI-Pharma)

diclofénac, sodium (sous forme de diclofénac diéthylamine)	
gel transderm. local	
50 g 10 mg/1 g	10,54 €
100 g 10 mg/1 g	15,99 €
(importation parallèle)	

VOLTAREN PATCH (GSK)

diclofénac, sodium	
emplâtre médic. transderm. local	
5 x 140 mg (14 x 10 cm)	14,95 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm)	25,72 €

9.1.2.2. Autres préparations anti-inflammatoires à usage local

Positionnement

- Voir 9.1.
- L'efficacité de ces associations n'est pas prouvée, et elles provoquent plus d'effets indésirables que les préparations monocomposées à base d'AINS.

Effets indésirables

- Effets indésirables des différents constituants.

- Réactions allergiques: surtout avec les anesthésiques locaux, la méphénésine et l'huile de térébenthine.

ALGIPAN (Qualiphar)

salicylate, glycol 50 mg/1 g	
méphénésine 100 mg/1 g	
nicotinate, méthyle 15 mg/1 g	
pommade Baume	
80 g	8,92 €
140 g	13,25 €

FLEXAGILE (Merck)

Symphytum officinale (extrait liquide éthanolique)	
crème	
50 g 350 mg/1 g	11,00 €
100 g 350 mg/1 g	18,99 €
150 g 350 mg/1 g	26,99 €

MOBILISIN (Neocare)

acide flufénamique 30 mg/1 g	
salicylate, glycol 26,4 mg/1 g	
mucopolysaccharide, polysulfate 2 mg/1 g	
crème	
50 g	R/ 8,95 €
100 g	R/ 14,31 €

REFLEXSPRAY (Reckitt Benckiser)

camphre 40 mg/1 ml	
menthol 40 mg/1 ml	
salicylate, méthyle 27 mg/1 ml	
térébenthine (huile essentielle) 67 mg/1 ml	
sol. spray cut.	
130 ml	10,00 €

THERMO CREAM (Sterop)

Capsicum (oléorésine) 7,2 mg/1 g	
menthol 57,5 mg/1 g	
salicylate, méthyle 57,5 mg/1 g	
crème	
40 g	7,50 €

9.2. Arthrite chronique

Positionnement

– Il s'agit des médicaments de la polyarthrite rhumatoïde, des spondyloarthropathies (spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique, arthrite associée aux maladies inflammatoires de l'intestin), de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite associée au lupus érythémateux disséminé ou d'autres rhumatismes inflammatoires systémiques.

– Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur différents types de traitement:

- le traitement symptomatique par des analgésiques et des AINS
- les corticostéroïdes
- le traitement de fond classique par des inducteurs de rémission (*disease modifying antirheumatic drugs* ou DMARD)
- le traitement par des agents biologiques
- les inhibiteurs de protéines kinases par voie orale (anti-JAK).

– Le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens (*voir 9.1.*) et les analgésiques (*voir 8.1., 8.2. et 8.3.*). Dans la spondylarthrite ankylosante, les AINS sont utilisés en monothérapie et constituent le traitement de fond.

– Les corticostéroïdes (*voir 5.4.*) permettent d'obtenir un contrôle de l'activité de la maladie; ils ont en plus un effet limité sur l'évolution de la maladie. En cas d'arthrite rhumatoïde précoce, ils ont une place importante en association avec les DMARD pour obtenir un contrôle rapide de l'inflammation. En raison de leurs effets indésirables, leur administration chronique doit être évitée.

– Les inducteurs de rémission classiques utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde sont:

- le méthotrexate à faibles doses (*voir 13.2.1.*)
- la sulfasalazine (*voir 3.7.2.*)
- l'hydroxychloroquine (*voir 9.2.1.*)
- le léflunomide (*voir 9.2.2.*).

– Le méthotrexate à faibles doses (7,5 à 25 mg par semaine par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire) (*voir 13.2.1.*) reste le premier choix dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Son effet thérapeutique ne s'observe pas avant 6 à 8 semaines de traitement, et peut encore augmenter. On lui associe de l'acide folique (5 à 10 mg une fois par semaine, au moins 24 heures après la prise du méthotrexate, ou 1 mg par jour) pour limiter certains effets indésirables du méthotrexate (*voir 14.2.2.6.*). En cas d'intolérance gastro-intestinale avec la forme orale, une administration parentérale est une option.

– La sulfasalazine est utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde progressive active qui ne répond pas au traitement par les AINS seuls.

– L'hydroxychloroquine, un antipaludéen (*voir 9.2.1.*), est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (seul ou en association au méthotrexate), ainsi que dans le lupus érythémateux disséminé et parfois dans d'autres maladies systémiques.

– En raison de ses effets indésirables potentiellement graves, le léflunomide (*voir 9.2.2.*) n'est le plus souvent utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique qu'en cas d'échec du méthotrexate. L'effet thérapeutique du léflunomide débute habituellement après 4 à 6 semaines, et peut augmenter pendant 4 à 6 mois.

– La ciclosporine (*voir 12.3.1.4.*) et l'azathioprine (*voir 12.3.1.2.*) sont parfois utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais en raison de leurs effets indésirables potentiellement graves, elles sont uniquement indiquées en cas d'échec ou d'intolérance aux autres DMARD. Elles occupent toutefois une place importante dans d'autres maladies systémiques.

– Les agents biologiques suivants sont instaurés lorsque les DMARD classiques n'apportent pas une amélioration suffisante en cas d'arthrite chronique:

- les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
- l'abatacept (*voir 12.3.2.6.1.*)
- le rituximab (*voir 13.6.*)
- le tocilizumab (*voir 12.3.2.2.*)
- le tofacitinib (*voir 12.3.2.5.*)
- le baricitinib (*voir 12.3.2.5.*)
- le sarilumab (*voir 12.3.2.2.*)

- l'ustékinumab (voir 12.3.2.2.10.)
- le sécukinumab (voir 12.3.2.2.7.)
- l'aprémilast (voir 12.3.2.6.2.).

– Ce chapitre ne reprend que l'hydroxychloroquine, un antipaludéen, et le léflunomide.

9.2.1. HYDROXYCHLOROQUINE

Positionnement

– Voir 9.2.

– La chloroquine a été retirée du marché en août 2016.

– Concernant l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans la prophylaxie de la malaria (indication ne figurant pas dans le RCP), voir 11.3.2.1.

Indications (synthèse du RCP)

– Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, photodermatoses et certaines maladies du collagène.

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

– Troubles digestifs, prurit, urticaire, céphalées, troubles passagers de l'accommodation, insomnie, réactions anaphylactiques.

– Atteinte réversible de la cornée et rétinopathie pouvant entraîner une cécité irréversible en cas d'utilisation prolongée d'hydroxychloroquine (dans une moindre mesure qu'avec la chloroquine) [voir *Folia de juin 2012*].

– Convulsions et neuropathies.

– Photosensibilisation en cas d'utilisation prolongée (rare).

– Dépression médullaire avec anémie, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose.

– A doses élevées et en cas d'utilisation prolongée, allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir *Intro.6.2.2.*).

– Cardiomyopathie (rare).

Grossesse et allaitement

– Les quelques données disponibles sont rassurantes. Chez les patientes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé bien contrôlé, l'hydroxychloroquine est souvent poursuivie pendant la grossesse pour diminuer le risque de réactivation du lupus et peut-être aussi le risque de lupus néonatal avec bloc auriculo-ventriculaire.

Interactions

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque d'allon-

gement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

Précautions particulières

– Examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement, 5 ans après l'instauration et ensuite annuellement vu que le risque de rétinopathie augmente avec la dose cumulative.

– Risque d'hypoglycémie en cas d'association avec l'insuline et d'autres agents hypoglycémisants: un ajustement posologique de l'agent hypoglycémiant peut être nécessaire.

Posol. 200 à 400 mg p.j.

PLAQUENIL (Sanofi Belgium)

hydroxychloroquine, sulfate
compr. pellic.

100 x 200 mg

R/b O

14,79 €

9.2.2. LÉFLUNOMIDE

Le léflunomide est un inducteur de rémission (*disease modifying antirheumatic drug* ou *DMARD*) avec des propriétés immunosuppressives et antiprolifératives.

Positionnement

– Voir 9.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Polyarthrite rhumatoïde après échec du méthotrexate ou de la sulfasalazine.

– Arthrite psoriasique.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**

– Immunodéficiences sévères, infection sévère.

– Insuffisance hépatique.

– Insuffisance rénale.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux: diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales.

– Perte de cheveux, eczéma, sécheresse cutanée, éruption cutanée, prurit.

– Hypertension.

– Hépatotoxicité: hépatite, cholestase pouvant évoluer jusqu'à une nécrose hépatique aiguë et une insuffisance hépatique potentiellement fatale.

– Troubles hématologiques.

– Problèmes respiratoires (entre autres pneumopathie interstitielle, rare).

– Augmentation de la sensibilité aux infections [voir *Folia de septembre 2005*].

Grossesse et allaitement

– Le léflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénicité. Une contraception s'impose pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à deux ans après l'arrêt de celui-ci [voir *Folia de juillet 2008*].

– Allaitement: le léflunomide est contre-indiqué.

Interactions

– Accélération de l'excrétion du léflunomide par la colestyramine, ce qui peut être utile en cas de toxicité ou de désir de grossesse.

ARAVA (Sanofi Belgium) ▾

léflunomide			
compr. pellic.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	85,29 €
30 x 20 mg	R/b!	⊖	40,77 €
100 x 20 mg	R/b!	⊖	96,94 €

ARAVA (PI-Pharma) ▾

léflunomide			
compr. pellic.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	85,29 €
100 x 20 mg	R/b!	⊖	96,94 €
(importation parallèle)			

LEFLUNOMIDE MEDAC (Medac) ▾

léflunomide			
compr. pellic.			
30 x 10 mg	R/b!	⊖	35,64 €
100 x 10 mg	R/b!	⊖	83,79 €
100 x 15 mg	R/b!	⊖	89,53 €
compr. pellic. (séc.)			
30 x 20 mg	R/b!	⊖	40,11 €
100 x 20 mg	R/b!	⊖	95,24 €

LEFLUNOMIDE SANDOZ (Sandoz) ▾

léflunomide			
compr. pellic.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	85,29 €
compr. pellic. (séc.)			
100 x 20 mg	R/b!	⊖	96,94 €

9.3. Goutte

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Goutte».

– Traitement de la crise de goutte

- Il est important d'instaurer aussi vite que possible le traitement de la crise par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la colchicine ou des corticostéroïdes.
- Les AINS constituent probablement le traitement qui présente le meilleur rapport soulagement de la douleur/effets indésirables.
- La colchicine est également efficace mais elle agit lentement et elle est souvent mal tolérée; la colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite.
- La prednisolone ou la méthylprednisolone (30 à 35 mg 1 x p.j. pendant 5 jours) est une alternative, notamment dans les formes graves ou réfractaires, ou lorsque les AINS ou la colchicine sont contre-indiqués ou ne sont pas bien supportés [voir *Folia de décembre 2008* et *Folia de juin 2017*]. L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes est une autre option en cas d'effet insuffisant ou de contre-indication aux AINS ou aux corticostéroïdes oraux.
- Le canakinumab (voir 12.3.2.2.) peut exceptionnellement être utilisé chez les patients présentant des crises de goutte fréquentes, lorsque les AINS, la colchicine et les corticostéroïdes sont contre-indiqués ou mal supportés.

– Prévention des crises de goutte

- En cas d'hyperuricémie asymptomatique, un traitement n'est pas indiqué.
 - En cas de crises de goutte récidivantes (plus de 3 par an) ou en présence de tophi, un inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat) peut être administré à titre préventif. Ces médicaments diminuent l'uricémie en inhibant la formation d'acide urique. L'allopurinol est le premier choix étant donné qu'avec le fébuxostat, l'expérience est plus limitée, le risque de crises de goutte dans les premières semaines suivant l'instauration du traitement est plus important, le coût est plus élevé, et parce qu'il y a des doutes quant à l'innocuité cardio-vasculaire du fébuxostat [voir *Folia de janvier 2018* et *Folia de juillet 2018*].
 - Les uricosuriques peuvent être utiles comme traitement prophylactique de deuxième choix en cas d'intolérance à l'allopurinol ou au fébuxostat, ou lorsque des récides surviennent avec ces médicaments. Le probénécid ne peut être prescrit qu'en magistrale (250 mg 2 x p.j., à augmenter progressivement jusqu'à 1 g 2 x p.j.). Le léstinurad peut être ajouté à un inhibiteur de la xanthine-oxydase s'il n'est pas suffisamment efficace. Le léstinurad n'a pas été étudié en monothérapie, ni chez les patients intolérants à l'allopurinol [voir *Folia de juin 2017* et *Folia de décembre 2018*].
- Lors de l'instauration d'une chimiothérapie chez les patients présentant des hémopathies malignes, on utilise l'allopurinol, le fébuxostat ou la rasburicase pour la prévention et le traitement d'une hyperuricémie aiguë.

9.3.1. COLCHICINE

La colchicine diminue l'inflammation provoquée par la présence d'acide urique au niveau des articulations; elle n'exerce en soi pas d'effet analgésique.

Positionnement

– Voir 9.3.

– La colchicine est parfois aussi utilisée en cas de péricardite récidivante (indication non reprise dans le RCP, voir *Folia de mars 2016*).

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement des crises aiguës de goutte.

– Prévention des crises aiguës de goutte lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– **La colchicine a une marge thérapeutique-toxique étroite.**

– Nausées, vomissements et diarrhée: fréquent.

– Perte de cheveux, rash, aménorrhée et dysménorrhée, oligospermie et azoospermie.

– Dépression médullaire, myopathie (jusqu'à la rhabdomyolyse) et névrite

périphérique, en cas d'administration prolongée (ce qui n'est généralement pas indiqué).

Interactions

– Risque accru de myopathie en cas d'association à des statines ou des fibrates.

– La colchicine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*) avec risque d'intoxication à la colchicine (avec entre autres rhabdomyolyse, neuropathie, dépression médullaire, atteinte rénale et hépatique) en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-gp [voir *Folia novembre 2009*].

Posologie

– Débuter par 0,5 mg toutes les 2 à 3 heures jusqu'à disparition de la douleur ou jusqu'au moment où des effets indésirables gastro-intestinaux apparaissent (maximum 2 mg par jour), pour une durée maximale de quelques jours. Des études avec ces doses plus faibles ont montré une efficacité équivalente à celle des doses classiques plus élevées (jusqu'à 4 mg par jour) et moins d'effets indésirables [voir *Folia de juin 2010*].

– Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, les doses doivent être diminuées (débuter par 0,5 mg par jour et adapter en fonction de la réponse clinique); chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la colchicine est contre-indiquée.

Posol. voir rubrique «Posologie»

COLCHICINE OPOCALCIUM (ACP)

colchicine
compr. (séc.)
20 x 1 mg R/ 5,59 €

9.3.2. INHIBITEURS DE LA XANTHINE-OXYDASE

L'allopurinol et le fébuxostat inhibent la formation d'acide urique.

Positionnement

– Voir 9.3.

– La prévention de la lithiase rénale n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP du fébuxostat.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des crises de goutte.

– Traitement et prévention de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie chez des patients souffrant d'hémopathies malignes.

Contre-indications

– Allopurinol: insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Apparition de crises aiguës de goutte, si le traitement est débuté sans association avec la colchicine, un AINS ou un corticostéroïde, ou si une dose trop élevée a été administrée: avec l'allopurinol, mais surtout avec le fébuxostat (voir la rubrique «Précautions particulières»).

– Nausées, vomissements, diarrhée, rash ; rarement troubles de la fonction hépatique.

– Réactions d'hypersensibilité sévères allant jusqu'à un syndrome de Stevens-Johnson, et syndrome de Lyell, et syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; voir Intro.6.2.6.*), avec parfois une atteinte rénale ou hépatique [voir *Folia d'octobre 2012*].

– Allopurinol: aussi dépression médullaire (rare).

– Fébuxostat: aussi souvent céphalées, œdème. Des doutes existent quant à l'innocuité cardio-vasculaire [voir *Folia de janvier 2018 et Folia de juillet 2018*].

Interactions

– Ralentissement de la métabolisation de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine, avec toxicité hématologique accrue.

– Allopurinol: incidence accrue de rash dû aux aminopénicillines.

Précautions particulières

– Il est préférable de ne pas débuter le traitement par l'allopurinol ou le fébuxostat pendant une crise de goutte.

– En début du traitement, la dose doit être augmentée progressivement. Dans les RCP, il est recommandé d'ajouter un AINS à l'allopurinol pendant au moins 1 mois, et au fébuxostat pendant minimum 6 mois. Lorsque les AINS sont contre-indiqués ou ne sont pas bien supportés, on peut administrer de la colchicine, à raison de 1 mg par jour.

– Une adaptation de la posologie s'impose en cas d'insuffisance hépatique, et pour l'allopurinol également en cas d'insuffisance rénale.

Allopurinol

Posol. 100 mg, en fonction des taux d'acide urique jusqu'à 600 mg p.j. en 1 à 2 prises

ALLOPURINOL EG (Eurogenerics)

allopurinol
compr. (séc.)
90 x 300 mg R/b ⊖ 10,27 €

ALLOPURINOL-RATIOPHARM (Teva) 			
allopurinol			
compr. (séc.)			
100 x 100 mg	R/b \ominus		7,07 €
90 x 300 mg	R/b \ominus		9,85 €

ALLOPURINOL SANDOZ (Sandoz) 			
allopurinol			
compr. (séc.)			
100 x 100 mg	R/b \ominus		7,11 €
30 x 300 mg	R/b \ominus		7,00 €
90 x 300 mg	R/b \ominus		10,27 €

ALLOPURINOL TEVA (Teva) 			
allopurinol			
compr.			
100 x 100 mg	R/b \ominus		7,07 €
100 x 300 mg	R/b \ominus		10,19 €

ZYLORIC (SMB) 			
allopurinol			
compr. (séc.)			
100 x 100 mg	R/b \ominus		6,95 €
30 x 300 mg	R/b \ominus		7,89 €
90 x 300 mg	R/b \ominus		9,81 €

Fébuxostat

Posol. 80 mg, en fonction des taux d'acide urique jusqu'à 120 mg p.j. en 1 prise

ADENURIC (Menarini) 			
fébuxostat			
compr. pellic.			
28 x 80 mg	R/b! \circ		35,86 €
84 x 80 mg	R/b! \circ		93,75 €
28 x 120 mg	R/b! \circ		35,86 €
84 x 120 mg	R/b! \circ		93,75 €

9.3.3. URICOSURIQUES

Positionnement

– Voir 9.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des crises de goutte, en association avec un inhibiteur de la xanthine-oxydase.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Céphalées, toxicité rénale: augmentation réversible de la créatinine sérique, néphrolithiase, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique.
– Lésinurad: syndrome grippal, reflux gastro-œsophagien, suspicion d'un risque cardiovasculaire.
– Probenécid: aussi nausées, vomissements, vertiges, alopecie, bouffées de

chaleur, anorexie, gencives douloureuses, réactions d'hypersensibilité et rarement anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, leucopénie, anémie aplasique, nécrose du foie.

Interactions

– L'acide acétylsalicylique (>325mg/j) diminue l'efficacité des uricosuriques.
– En bloquant la sécrétion tubulaire, les uricosuriques peuvent diminuer l'excrétion rénale de nombreux médicaments (p.ex. méthotrexate) et en augmenter la toxicité.

– Le lésinurad est un substrat du CYP2C9 et un inducteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Les uricosuriques peuvent provoquer une crise aiguë de goutte au cours des premiers mois du traitement.

Lésinurad

Posol. 200 mg p.j.

ZURAMPIC (Grünenthal) 			
lésinurad			
compr. pellic.			
30 x 200 mg	R/b! \circ		34,53 €

9.3.4. RASBURICASE

La rasburicase est une urate oxydase recombinante catalysant le métabolisme de l'acide urique.

Positionnement

– Voir 9.3.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement et prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë lors de l'instauration d'une chimiothérapie chez les patients atteints d'une hémopathie maligne.

Contre-indications

– Déficit en glucose-6-phosphate dés-hydrogénase vu le risque d'hémolyse.

Effets indésirables

– Parfois des réactions allergiques sévères.

FASTURTEC (Sanofi Belgium)			
rasburicase (biosynthétique)			
sol. perf. à diluer (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]			
3 x 1,5 mg + 1 ml solv. U.H.			[155 €]
1 x 7,5 mg + 5 ml solv. U.H.			[258 €]

9.4. Arthrose

Positionnement

- Voir *Folia d'août 2008* et *Folia de novembre 2016*.
- La prise en charge de l'arthrose repose avant tout sur des mesures générales comme l'exercice physique, et une perte de poids en cas de surcharge pondérale.
- Si la douleur reste gênante, il peut être utile de recourir à un traitement médicamenteux en commençant de préférence par le paracétamol (*voir 8.2.1.*) ou, en cas d'arthrose des genoux ou des mains, par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à usage local (*voir 9.1.2.1.*). Plusieurs études récentes ont mis en doute l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [*voir Folia de novembre 2016*]. Cependant, un recours systématique aux AINS ou aux opioïdes par voie orale semble assez risqué, surtout s'il s'agit de patients âgés.
- Des AINS par voie orale (*voir 9.1.*) peuvent être administrés en cas de contrôle insuffisant de la douleur, surtout en présence d'une composante inflammatoire; une association de paracétamol et de codéine (*voir 8.3.2.*) peut être utilisée. Lors de l'utilisation d'un AINS par voie orale, la durée du traitement sera la plus courte possible, et on recommande de prendre concomitamment un protecteur gastrique.
- L'utilisation d'opioïdes pour soulager la douleur arthrosique chronique est peu étayée : il est probable que les opioïdes ne soient pas plus efficaces que les non opioïdes à long terme et ils entraînent des effets indésirables graves et une dépendance [*voir Folia de septembre 2016*].
- La glucosamine est un aminomonosaccharide proposé dans le traitement de la gonarthrose. Quelques études ont suggéré un effet favorable sur la douleur et/ou sur la progression radiographique de l'arthrose, mais cela n'a pas pu être démontré dans des études méthodologiquement plus rigoureuses à grande échelle. C'est pourquoi la glucosamine n'est pas recommandée [*voir Folia d'avril 2011* et *Folia de janvier 2012*]. La plupart des préparations à base de glucosamine (souvent en association à la chondroïtine) ne sont pas enregistrées comme médicaments mais comme compléments alimentaires.
- L'*Harpagophytum* est une plante proposée sans beaucoup de preuves pour le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Quelques études avec l'*Harpagophytum* ont montré une efficacité limitée sur la douleur dans l'arthrose mais on ne dispose pas de données comparatives avec le paracétamol ou les AINS. Il s'agit d'un «usage traditionnel» [*voir Folia avril 2011*].
- Les corticostéroïdes en intra-articulaire (*voir 5.4.*) peuvent apporter un bénéfice à court terme sur la douleur et l'inflammation dans les poussées inflammatoires; le risque d'infection et un éventuel effet défavorable sur le cartilage en cas d'utilisation répétée doivent être mis en balance avec le bénéfice symptomatique escompté.
- L'acide hyaluronique en injection intra-articulaire est utilisé dans le traitement symptomatique de la gonarthrose; la place de ce médicament n'est pas établie; des données indiquent, dans la gonarthrose sévère, un effet comparable à celui des corticostéroïdes en intra-articulaire.

9.4.1. GLUCOSAMINE

Posol. 1 à 1,2 g p.j. en 1 à 3 prises

Positionnement

- Voir 9.4.

Contre-indications

- Allergie aux crustacés.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, fatigue.
- Réactions allergiques tels rash, œdème angioneurotique ou urticaire; rare.

DOLENIO (Biocodex)

glucosamine (sulfate-chlorure de sodium)
(crustacés)

compr. pellic. (séc.)

30 x 1.178 mg	13,51 €
90 x 1.178 mg	30,00 €

DONACOM (Meda Pharma)

glucosamine (sulfate-chlorure de sodium)
(crustacés)

sol. (pdr, sachet)

30 x 1.178 mg	18,00 €
90 x 1.178 mg	39,95 €

GLUCOSAMINE PHARMA NORD (Pharma Nord)
 glucosamine (sulfate-chlorure de potassium)
 (crustacés)
 gél.
 90 x 400 mg 13,50 €
 270 x 400 mg 32,85 €

9.4.2. ACIDE HYALURONIQUE

Positionnement

– Voir 9.4.

Effets indésirables

– Réactions allergiques systémiques et locales (rarement anaphylactiques).
 – L'injection peut provoquer à court terme une poussée d'arthrite.

HYALGAN (Kela)
 hyaluronate, sodium
 sol. inj. i.artic. [ser. préremplie]
 1 x 20 mg/2 ml R/ 32,61 €

9.4.3. DIVERS

Positionnement

– Voir 9.4.

Effets indésirables

– *Harpagophytum*: troubles gastro-intestinaux, réactions allergiques cutanées.

ARKOFLEX (Arkopharma)
 Harpagophytum (poudre)
 gél.
 45 x 435 mg 11,95 €

A.VOGEL ATROSANMED (Biohorma)
 Harpagophytum procumbens, extrait sec
 compr. pellic.
 60 x 480 mg 24,95 €

9.5. Ostéoporose et maladie de Paget

Le traitement de l'ostéoporose repose principalement sur :

- le calcium et la vitamine D (*voir 14.2.1.2.*)
- les bisphosphonates (appelés aussi diphosphonates).

Ont une place plus limitée :

- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes raloxifène et bazedoxifène
- le téraparatide
- le dénosumab.

Positionnement

- Ostéoporose.

- *Voir Folia de juillet 2007, février 2008, juillet 2008 et la Fiche de transparence «Traitement médicamenteux de l'ostéoporose».*

- L'ostéoporose est un facteur important dans l'apparition de fractures chez les personnes âgées mais ce n'est pas le seul, et pas toujours le plus important. Le bénéfice de n'importe quel médicament proposé dans l'ostéoporose est faible, et pour la prévention de fractures, il convient de privilégier des mesures non médicamenteuses (p.ex. l'activité physique, la prévention des chutes). L'arrêt des somnifères et des substances psychotropes doit être discuté chez les personnes âgées présentant des risques de chutes.

- Des antécédents de fracture non traumatique, une densité minérale osseuse abaissée, un traitement prolongé par des corticostéroïdes ou un risque élevé de fracture ostéoporotique à 10 ans (algorithme du FRAX: www.shef.ac.uk/FRAX) peuvent justifier la mise en place d'un traitement prophylactique médicamenteux.

- Le calcium et la vitamine D sont importants dans la formation et le maintien du tissu osseux. On ne sait pas exactement quelle est la dose optimale dans la prise en charge de l'ostéoporose. La plupart des recommandations optent pour au moins 1 gramme de calcium et 800 UI de vitamine D par jour. Cette association offre en soi une légère protection aux personnes âgées institutionnalisées, mais celle-ci s'avère insuffisante en prévention secondaire (c.-à-d. après une fracture). Certaines directives indiquent que chez les personnes consommant 1 à 3 portions de produits laitiers par jour, un complément de 500 mg de calcium par jour est suffisant, et que chez les personnes consommant 4 portions ou plus de produits laitiers par jour, aucun complément de calcium n'est nécessaire. Dans les études cliniques sur l'ostéoporose, le calcium et (généralement) la vitamine D ont toujours été associés aux autres interventions médicamenteuses, et ils doivent donc - sauf contre-indication - être administrés systématiquement. L'observance thérapeutique en ce qui concerne la prise de calcium est mauvaise, ce qui doit être une priorité pour le médecin et le pharmacien. Un lien possible entre la prise de compléments de calcium et un risque accru d'infarctus du myocarde a été rapporté mais pas confirmé [*voir Folia de juin 2017*].

- Les bisphosphonates sont les médicaments les plus utilisés dans l'ostéoporose. Chez les patientes ménopausées à risque élevé, un effet a été constaté sur les fractures vertébrales et non vertébrales (entre autres les fractures de la hanche) après administration d'alendronate, de risédronate et de zolédronate; avec les autres bisphosphonates uniquement sur les fractures vertébrales (dont 2/3 sont asymptomatiques). Ce bénéfice est faible en chiffres absolus et il doit être mis en balance avec la gravité de la morbidité liée à l'ostéoporose, en particulier des fractures de la hanche. La durée de traitement optimale n'est pas encore claire, et il est généralement recommandé de traiter pendant au moins 3 ans, et de réévaluer le traitement en tout cas après 5 ans. Un traitement de plus longue durée n'est recommandé que chez les patients à risque élevé mais la prévention des fractures n'a pas été prouvée dans ce cas et le risque d'effets indésirables rares (ostéonécrose de la mâchoire et fractures fémorales sous-trochantériennes atypiques) est plus élevé. Avec certains bisphosphonates, un effet préventif sur les fractures vertébrales a été démontré dans le contexte d'un traitement chronique par des corticostéroïdes [*voir Folia de juin 2017*]. Les bisphosphonates sont aussi utilisés dans certaines affections hématologiques et en cas de métastases osseuses.

- Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM) ont une place limitée dans le cadre de l'ostéoporose postménopausique: avec le raloxifène et le bazedoxifène, une diminution du nombre de fractures vertébrales a été constatée chez les femmes ménopausées ostéoporotiques âgées de moins de 70 ans, mais il n'y avait pas d'effet sur les fractures non vertébrales telles que les fractures de la hanche. Le raloxifène et le bazedoxifène augmentent le risque de problèmes thromboemboliques.
 - Le téraparatide a eu, dans quelques études cliniques, un effet positif sur les fractures vertébrales et sur les fractures non vertébrales. En raison de la survenue d'ostéosarcome observé lors d'expérimentations animales, son utilisation est limitée à maximum 24 mois, et ce uniquement chez les patients avec un risque élevé et après échec d'un traitement par un bisphosphonate. Un traitement par bisphosphonate pourra éventuellement être repris par la suite. Un effet préventif sur les fractures vertébrales a été constaté avec le téraparatide en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes.
 - Dénosumab [voir *Folia de janvier 2017*]: dans une large étude, une diminution du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales, entre autres fractures de la hanche, a été constatée avec le dénosumab par rapport au placebo chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. On ne dispose cependant pas de données comparatives avec d'autres médicaments de l'ostéoporose en ce qui concerne le risque de fractures. Le dénosumab peut être une option lorsque les bisphosphonates par voie orale sont contre-indiqués ou ne sont pas supportés. Chez les hommes ayant subi une castration hormonale en raison d'un cancer prostatique, le dénosumab protège contre les fractures vertébrales, sans effet démontré sur l'incidence totale des fractures. Les données concernant l'innocuité à long terme sont encore limitées.
 - Le traitement hormonal de substitution (voir 6.3.) a un effet protecteur avéré sur tous les types de fractures ostéoporotiques mais le rapport bénéfice/risque à long terme n'est pas clair en raison du risque accru de cancer du sein et de problèmes cardio-vasculaires possibles.
 - La tibolone (voir 6.3.), les phytoestrogènes (voir 6.3.), et la calcitonine par voie sous-cutanée (voir 5.6.2.) n'ont pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose.
 - Ostéoporose chez l'homme: des données indiquent un effet favorable sur la densité osseuse avec certains bisphosphonates (alendronate, risédronate, zolédronate), le téraparatide et le dénosumab; un effet favorable limité sur les fractures vertébrales a été constaté avec le téraparatide ainsi qu'avec les bisphosphonates [voir *Folia de janvier 2013*]. L'effet sur les fractures non vertébrales n'a été prouvé pour aucun traitement.
- Maladie de Paget.
- Dans la maladie de Paget (syn. ostéite déformante), il y a d'une part une résorption osseuse trop intense, et d'autre part une formation osseuse excessive, avec pour conséquence l'apparition de déformations et d'épaississements de l'os. La plupart des patients sont asymptomatiques. L'activité osseuse excessive est freinée par les bisphosphonates. La place de la calcitonine (voir 5.6.2.) dans la maladie de Paget est très limitée.

9.5.1. CALCIUM

Positionnement

– Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des fractures ostéoporotiques: en association à la vitamine D.
- Traitement de l'ostéoporose: en association à la vitamine D et d'autres médicaments.

Contre-indications

- Affections associées à une hypercalcémie ou une hypercalciurie (p.ex. certaines affections malignes et hyperparathyroïdie primaire).
- Insuffisance rénale.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, surtout constipation.
- Hypercalcémie et hypercalciurie, avec risque de lithiase urinaire, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses élevées, d'insuffisance rénale et de prise de vitamine D à doses élevées.
- Les données concernant un risque accru d'infarctus du myocarde en cas de prise de calcium sont contradictoires [voir *Folia de février 2013*].

Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association à des diurétiques thiazidiques, au téraparatide ou à la vitamine D à doses élevées.

– Diminution de l'absorption des bisphosphonates, des quinolones, des tétracyclines, de la lévothyroxine et du fer par le calcium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

Précautions particulières

– Certaines interventions chirurgicales dans le cadre de l'obésité entraînent une malabsorption et de ce fait une carence en calcium.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Posologie

– Prévention de la perte osseuse chez les personnes âgées et traitement de l'ostéoporose: en général, suppléments de 0,5 à 1,2 g de calcium élémentaire par jour (en fonction de la consommation journalière de produits laitiers, afin d'obtenir une prise totale (régime alimentaire et suppléments) de 1,5 g par jour de calcium élémentaire, en association à de la vitamine D (800 UI par jour).

– Les dosages mentionnés au niveau des spécialités correspondent à la quantité de calcium élémentaire.

Calcium

Posol. voir rubrique «Posologie»

CACIT (Warner Chilcott) G_{II}

calcium (carbonate) compr. efferv.	
20 x 500 mg	4,59 €
30 x 1.000 mg	13,76 €

CALCI-CHEW (Takeda) G_{II}

calcium (carbonate) compr. à croquer	
120 x 500 mg	33,00 €

SANDOZ CALCIUM (Sandoz) G_{II}

calcium (carbonate) 120 mg calcium (gluconolactate) 380 mg sol. (pdr, sachet)	
30	8,42 €
calcium (carbonate) 350 mg calcium (gluconolactate) 150 mg compr. efferv.	
40	9,87 €

Calcium et vitamine D

CACIT VITAMINE D3 (Teva) G_{II}

calcium (carbonate) 500 mg colécalciférol 440 UI gran. efferv. (sachet)	
30	9,30 €
calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 880 UI gran. efferv. (sachet)	
30	18,59 €
90	43,65 €

CACIT VITAMINE D3 (Impexeco) G_{II}

calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 880 UI gran. efferv. (sachet)	
30 (importation parallèle)	18,59 €

CALCI-BONED3 (Will-Pharma) G_{II}

calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 880 UI compr. à croquer (séc.) Orange	
90	33,00 €

CALISVIT (Menarini) G_{II}

calcium (phosphate) 1.200 mg colécalciférol 800 UI susp. (pdr, sachet)	
30	16,49 €

D-CURE CALCIUM (SMB) G_{II}

calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 1.000 UI compr. à croquer (séc.)	
28	13,95 €
84	29,95 €

D-VITAL (Will-Pharma) G_{II}

calcium (carbonate) 500 mg colécalciférol 440 UI gran. efferv. (sachet) Orange	
30	11,29 €
calcium (carbonate) 500 mg colécalciférol 880 UI gran. efferv. (sachet)	
30	16,99 €
calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 880 UI gran. efferv. (sachet) Forte Citron	
30	19,36 €
90	43,56 €
gran. efferv. (sachet) Forte Orange	
30	19,36 €
90	43,56 €

NATECAL (Effik) G_{II}

calcium (carbonate) 600 mg colécalciférol 400 UI compr. à croquer D3	
60	R/ 15,27 €

SANDOZ CA-D (Sandoz) G_{II}

calcium (carbonate) 600 mg colécalciférol 400 UI compr. efferv.	
40	10,18 €

SANDOZ CALCIUM D3 (Sandoz) G_{II}

calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 880 UI compr. à croquer (séc.)	
90	30,99 €

STEOVIT (Takeda) 016

calcium (carbonate) 500 mg colécalciférol 200 UI compr. à croquer D3 Orange	
60	16,21 €
168	37,03 €
calcium (carbonate) 500 mg colécalciférol 400 UI compr. pellic. D3	
180	37,68 €
compr. à croquer D3 Citron	
60	16,81 €
168	37,18 €
calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 800 UI compr. à croquer Forte Citron	
28	15,87 €
84	37,86 €
90	39,43 €
calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 880 UI compr. efferv. Forte Orange	
30	17,02 €
90	39,92 €

STEOVIT (Impexeco) 016

calcium (carbonate) 1.000 mg colécalciférol 800 UI compr. à croquer Forte Citron	
90	37,86 €
(importation parallèle)	

9.5.2. BIPHOSPHONATES

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique.

Positionnement

– Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement chronique des affections suivantes:

- ostéoporose chez les femmes ménopausées: alendronate, ibandronate, risédronate et zolédronate;
- ostéoporose chez l'homme: alendronate, risédronate et zolédronate;
- ostéoporose due aux corticostéroïdes: alendronate, risédronate et zolédronate;
- formes évolutives de la maladie de Paget: risédronate et zolédronate.

– Traitement symptomatique de l'hypercalcémie grave dans le cadre de tumeurs malignes (par voie parentérale: clodronate, ibandronate, pamidronate et zolédronate; par voie orale: clodronate).

– Prévention des complications osseuses dans certaines tumeurs métastasées: clodronate, ibandronate, pamidronate et zolédronate.

Contre-indications

– Anomalies oesophagiennes.
– Alendronate, risédronate, zolédronate: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Douleurs musculo-squelettiques.
– Fractures de stress atypiques au niveau du fémur; très rare mais le risque augmente avec la durée du traitement [voir *Folia de décembre 2011*].

– En cas d'administration orale: diarrhée, ulcères œsophagiens (surtout avec l'alendronate, voir la rubrique «Précautions particulières»).

– En cas d'administration intraveineuse: fièvre passagère, frissons, douleurs musculaires et articulaires, uvéite, hypocalcémie.

– Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée surtout lors de l'utilisation de bisphosphonates à doses élevées en oncologie. Chez les patients traités par des bisphosphonates dans le cadre d'une ostéoporose, ce risque est beaucoup plus faible [voir *Folia de juillet 2008 et Folia de décembre 2009*].

– Zolédronate: après administration intraveineuse rapide, aussi diminution de la fonction rénale voire insuffisance rénale aiguë (voir la rubrique «Précautions particulières»).

Interactions

– Diminution de l'absorption des bisphosphonates en cas de prise de nourriture ou de calcium, de fer et de médicaments contenant du magnésium tels que compléments alimentaires, anti-acides; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

Précautions particulières

– La biodisponibilité par voie orale de tous les bisphosphonates est faible; ils doivent être pris à jeun avec de l'eau (non pétillante et pauvre en calcium) et il faut attendre au moins 30 minutes avant de manger, de prendre une boisson, un autre médicament ou du calcium.

– Etant donné le risque de lésions œsophagiennes après prise orale, il est préférable de prendre les comprimés avec au moins 100 ml d'eau, d'attendre si possible 1 heure ou jusqu'après la prise de nourriture avant de se coucher, et d'éviter de sucer ou de mordre les comprimés.

– En ce qui concerne l'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire préventif est recommandé avant de débuter un bisphosphonate à dose élevée (en oncologie) afin d'éviter autant que possible la nécessité d'une intervention dentaire invasive pendant le traitement avec un bisphosphonate.

– Il est important, surtout en cas de schéma posologique inhabituel (p.ex. administration hebdomadaire, mensuelle

ou annuelle), de veiller à ce que le patient ait bien compris les instructions relatives à la posologie [voir *Folia de décembre 2006*].

– Etant donné le risque d'hypocalcémie lors d'une administration intraveineuse, une carence éventuelle en vitamine D ou en calcium doit être corrigée au préalable.

– Zolédronate: étant donné le risque d'insuffisance rénale aiguë, l'administration par voie intraveineuse doit se faire sur une période d'au moins 15 minutes, après avoir contrôlé au préalable la fonction rénale et l'état d'hydratation, surtout chez les patients qui prennent des diurétiques.

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients qui doivent suivre un régime pauvre en sel strict.

Administration et posologie

– Les doses ne sont mentionnées ci-dessous que pour les indications ostéoporose et maladie de Paget.

Alendronate

Posol. ostéoporose chez les femmes ménopausées, chez l'homme et induite par les corticostéroïdes: 10 mg p.j. ou 70 mg une fois par semaine

ALENDRONATE EG (Eurogenerics) G_{H}

acide alendronique (sodium)			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,55 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	28,83 €
4 x 70 mg	R/b	⊖	13,15 €
12 x 70 mg	R/b	⊖	24,27 €

ALENDRONATE EG (PI-Pharma) G_{H}

acide alendronique (sodium)			
compr.			
12 x 70 mg	R/b	⊖	24,27 €
(importation parallèle)			

ALENDRONATE MYLAN (Mylan) G_{H}

acide alendronique (sodium)			
compr.			
98 x 10 mg	R/b	⊖	28,56 €
12 x 70 mg	R/b	⊖	24,27 €

ALENDRONATE MYLAN (PI-Pharma) G_{H}

acide alendronique (sodium)			
compr.			
12 x 70 mg	R/b	⊖	24,27 €
(importation parallèle)			

ALENDRONATE SANDOZ (Sandoz) G_{H}

acide alendronique (sodium)			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,53 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	28,82 €
4 x 70 mg	R/b	⊖	13,15 €
12 x 70 mg	R/b	⊖	24,27 €

ALENDRONATE TEVA (Teva) G_{H}

acide alendronique (sodium)			
compr.			
12 x 70 mg	R/b	⊖	23,43 €

FOSAMAX (MSD) G_{H}

acide alendronique (sodium)			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,97 €
compr. Hebdomadaire			
12 x 70 mg	R/b	⊖	24,27 €

Clodronate

BONEFOS (Bayer) G_{H}

clodronate, disodium			
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]			
5 x 300 mg/5 ml	U.H.		[49 €]

Ibandronate

Posol. ostéoporose chez les femmes ménopausées:
 - *per os*: 150 mg une fois par mois
 - *intraveineux*: 3 mg une fois tous les 3 mois

BONVIVA (Roche) ∇ G_{H}

acide ibandronique (sodium)			
compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b	⊖	31,44 €
sol. inj. i.v. [ser. préremplie]			
1 x 3 mg/3 ml	R/b	⊖	35,59 €

BONVIVA (PI-Pharma) G_{H}

acide ibandronique (sodium)			
compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b	⊖	31,44 €
(distribution parallèle)			

IBANDRONATE APOTEX (Apotex) G_{H}

acide ibandronique (sodium)			
compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b	⊖	25,46 €

IBANDRONATE EG (Eurogenerics) ∇ G_{H}

acide ibandronique (sodium)			
compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b	⊖	26,40 €
sol. inj. i.v. [ser. préremplie]			
1 x 3 mg/3 ml	R/b	⊖	30,62 €

IBANDRONATE MYLAN (Mylan) G_{H}

acide ibandronique (sodium)			
compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b	⊖	26,40 €

IBANDRONIC ACID ACCORD (Accord) ∇ G_{H}

acide ibandronique (sodium)			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 2 mg/2 ml	U.H.		[48 €]
1 x 6 mg/6 ml	U.H.		[96 €]

IBANDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz) G_{H}

acide ibandronique (sodium)			
compr. pellic.			
3 x 150 mg	R/b	⊖	26,40 €

Pamidronate

Posol. maladie de Paget: dose totale de 180 à 210 mg, soit 30 mg une fois par semaine, soit une seule administration de 30 mg suivie de 60 mg une fois toutes les deux semaines

PAMIDRONATE DISODIQUE HOSPIRA (Hospira) ▽ G_{H}

памидронате, дисодий
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
5 x 15 mg/5 ml U.H. [91 €]
1 x 30 mg/10 ml U.H. [36 €]
1 x 60 mg/10 ml U.H. [72 €]
1 x 90 mg/10 ml U.H. [109 €]

PAMIDRONATE EG (Eurogenerics) ▽ G_{H}

памидронате, дисодий
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 15 mg/5 ml U.H. [15 €]
1 x 30 mg/10 ml U.H. [30 €]
1 x 60 mg/20 ml U.H. [60 €]
1 x 90 mg/30 ml U.H. [90 €]

Risédrionate

Posol.
- ostéoporose chez les femmes ménopausées, chez l'homme et induite par les corticostéroïdes: 5 mg p.j. ou 35 mg une fois par semaine
- maladie de Paget: 30 mg p.j. pendant 2 mois

ACTONEL (Warner Chilcott) G_{H}

рисэдронатэ, содиум
compr. pellic.
84 x 5 mg R/b O 34,17 €
compr. pellic. Hebdomadaire
12 x 35 mg R/b O 34,17 €

ACTONEL (Impexco) G_{H}

рисэдронатэ, содиум
compr. pellic. Hebdomadaire
12 x 35 mg R/b O 34,17 €
(importation parallèle)

RISEDRONAAT SANDOZ (Sandoz) G_{H}

рисэдронатэ, содиум
compr. pellic.
12 x 35 mg R/b O 28,08 €
16 x 35 mg R/b O 36,70 €
28 x 35 mg R/ 20,50 €

RISEDRONATE EG (Eurogenerics) G_{H}

рисэдронатэ, содиум
compr. pellic.
24 x 35 mg R/ 18,00 €

Zolédrionate

Posol.
- ostéoporose chez les femmes ménopausées, chez l'homme et induite par les corticostéroïdes: 5 mg une fois par an par voie intraveineuse
- maladie de Paget: 5 mg en 1 prise par voie intraveineuse

ACIDE ZOLEDRONIQUE ACCORD (Accord) ▽ G_{H}

ациде золэдроникэ
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 4 mg/5 ml R/b! O 115,85 €

ACIDE ZOLEDRONIQUE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) ▽ G_{H}

ациде золэдроникэ
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 4 mg/5 ml R/b! O 115,85 €

ACIDE ZOLEDRONIQUE MYLAN (Mylan) ▽ G_{H}

ациде золэдроникэ
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 4 mg/5 ml R/b! O 121,16 €

ACLASTA (Novartis Pharma) ▽ G_{H}

ациде золэдроникэ
sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 5 mg/100 ml R/b! O 299,98 €

ZOLEDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz) G_{H}

ациде золэдроникэ
sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 4 mg/100 ml R/b! O 136,15 €

ZOMETA (Novartis Pharma) ▽ G_{H}

ациде золэдроникэ
sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 4 mg/100 ml R/b! O 115,85 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 4 mg/5 ml R/b! O 115,85 €

Bisphosphonate + vitamine D

Posol. ostéoporose: 1 compr. par semaine

ALENDRONAAT + VITAMINE D SANDOZ (Sandoz) G_{H}

ациде алэдроникэ (содиум) 70 mg
колэкалцифэрол 5.600 UI
compr.
12 R/b O 20,80 €

ALENDRONATE VITAMIN(E) D3 TEVA GENERICS (Teva) G_{H}

ациде алэдроникэ (содиум) 70 mg
колэкалцифэрол 2.800 UI
compr.
12 R/b O 20,80 €

ациде алэдроникэ (содиум) 70 mg
колэкалцифэрол 5.600 UI
compr.
12 R/b O 20,80 €

FOSAVANCE (MSD) G_{H}

ациде алэдроникэ (содиум) 70 mg
колэкалцифэрол 2.800 UI
compr.
12 R/b O 24,27 €

ациде алэдроникэ (содиум) 70 mg
колэкалцифэрол 5.600 UI
compr.
12 R/b O 24,27 €

Bisphosphonate + calcium + vitamine D

Posol. ostéoporose:
prise I: jour 1; prise II: jour 2 à 7

ACTONEL COMBI D (Warner Chilcott) G_{H}

prise I
рисэдронатэ, содиум 35 mg
compr. pellic. (1)
prise II
кальций (карбонате) 1.000 mg
колэкалцифэрол 800 UI
gran. efferv. (sachet) (6)
12 x (1+6) R/b O 34,17 €

ALENDRONAAT + CALCIUM/VITAMINE D COMBI SANDOZ (Sandoz) G_{17}

prise I		
acide alendronique (sodium) 70 mg		
compr. pellic. (4)		
prise II		
calcium (carbonate) 1.000 mg		
colécalciférol 880 UI		
compr. efferv. (24)		
1 x (4+24)	R/b E	13,15 €

ALENSTEO (Takeda) G_{17}

prise I		
acide alendronique (sodium) 70 mg		
compr. (1)		
prise II		
calcium (carbonate) 1.000 mg		
colécalciférol 800 UI		
compr. à croquer (6)		
4 x (1+6)	R/b E	13,15 €
16 x (1+6)	R/b E	30,21 €

9.5.3. MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS AUX ESTROGÈNES

Le bazédoxifène et le raloxifène ont un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, et un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du tissu mammaire et de l'endomètre. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes utilisés dans d'autres indications sont discutés ailleurs (tamoxifène et fulvestrant au point 13.9.1.; clomifène au point 6.5.1.).

Positionnement

– Voir 9.5.
– Des études contrôlées ont montré un effet protecteur du raloxifène contre le cancer mammaire chez les patients à risque élevé [voir *Folia de février 2015*], mais la prévention du carcinome mammaire ne figure pas comme indication dans le RCP du raloxifène.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement de l'ostéoporose postménopausique (en association avec du calcium et de la vitamine D).

Contre-indications

– Thromboembolie veineuse ou antécédents.
– Insuffisance hépatique.
– Raloxifène: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Bouffées de chaleur, symptômes grippeux: fréquent.
– Crampes dans les mollets, œdème malléolaire.
– Thromboembolie veineuse et accident vasculaire cérébral.

Bazédoxifène

Posol. 20 mg p.j.

CONBRIZA (Pfizer) D G_{17}

bazédoxifène (acétate)		
compr. pellic.		
84 x 20 mg	R/b! O	76,21 €

Raloxifène

Posol. 60 mg p.j.

EVISTA (Daiichi Sankyo) D G_{17}

raloxifène, chlorhydrate		
compr. pellic.		
84 x 60 mg	R/b! O	42,01 €

9.5.4. TÉRIPARATIDE

Le tériparatide est l'hormone parathyroïdienne recombinante.

Positionnement

– Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

– Ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées, en cas d'échec des autres médicaments.
– Ostéoporose chez l'homme.
– Ostéoporose en cas de traitement chronique par des corticostéroïdes chez les femmes et les hommes présentant un risque accru de fractures.

Contre-indications

– Hypercalcémie.
– Métastases osseuses, maladie de Paget, hyperparathyroïdie, antécédents de radiothérapie osseuse.
– Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Fatigue, céphalées, vertiges.
– Nausées, vomissements, reflux gastro-oesophagien.
– Anémie, palpitations, hypotension, dyspnée, précordialgies.
– Douleur dans le bras dans lequel l'injection a été effectuée et réactions au site d'injection (douleur, œdème, érythème, léger saignement).

Interactions

– Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association au calcium.

Précautions particulières

– La durée de traitement ne peut pas dépasser 24 mois étant donné qu'après un traitement prolongé par le tériparatide, des ostéosarcomes ont été observés chez le rat.

FORSTEO (Eli Lilly) ▽ 0,6

tériparatide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
1 x 28 dos. 20 µg/1 dos.

R/b! ○ 358,69 €

9.5.5. DÉNOSUMAB

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain contre RANKL (*Receptor Activator of Nuclear K Ligand*); il diminue la résorption osseuse par le blocage de l'activité des ostéoclastes.

Positionnement

– Voir 9.5.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures et en cas d'utilisation systémique prolongée de corticostéroïdes.
- Traitement de l'ostéoporose chez les hommes sous traitement hormono-ablatif en raison d'un cancer prostatique.
- Prévention des complications osseuses chez l'adulte atteint d'une tumeur maligne avancée impliquant des os.
- Traitement de certaines formes de tumeurs à cellules géantes.
- Traitement de l'ostéopénie associée à un traitement systémique à long terme par corticostéroïdes chez les adultes à haut risque de fracture.

Effets indésirables

- Voir *Folia de janvier 2017*.
- Douleurs musculosquelettiques, douleurs au niveau des extrémités.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Rash.

- Hypocalcémie (parfois fatale).
- Ostéonécrose de la mâchoire: rare (surtout lors de l'utilisation en raison de métastases osseuses).
- Fractures de stress atypiques au niveau du fémur: rare.
- Infections cutanées (rarement cellulite), respiratoires et urinaires.
- Le risque de cancer à long terme ne peut être exclu, comme avec les autres anticorps monoclonaux.

Précautions particulières

- Les patients doivent recevoir un apport adéquat en calcium et en vitamine D.
- Vu le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, un examen dentaire préventif est recommandé avant de débiter le traitement, certainement lors de l'utilisation de doses élevées.
- L'Agence européenne des médicaments (EMA) a exigé des activités de minimisation des risques supplémentaires pour le dénosumab concernant les risques d'hypocalcémie et de nécrose de la mâchoire [*voir Folia de janvier 2017*].

Posol. ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez l'homme: 60 mg en 1 injection sous-cutanée tous les 6 mois

PROLIA (Amgen)

dénosumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. prérempli]
1 x 60 mg/1 ml R/b! ○ 180,70 €

XGEVA (Amgen) ▼

dénosumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 120 mg/1,7 ml R/b! ○ 300,40 €
4 x 120 mg/1,7 ml R/b! ○ 1.173,87 €

9.6. Substances diverses utilisées dans des pathologies ostéo-articulaires

Positionnement

– La préparation à base de collagénases est proposée en injection locale dans le traitement de la maladie de Dupuytren chez les patients ayant une corde palpable, due à une contracture de l'aponévrose palmaire, et dans la maladie de Peyronie [voir *Folia de janvier 2018*].

XIAPEX (Swedish Orphan) ▽

collagénases

sol. inj. (pdr + solv.) i.lés. [2x flac.]

1 x 0,9 mg + 3 ml solv. U.H.

[707 €]

10. Système nerveux

- 10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques
- 10.2. Antipsychotiques
- 10.3. Antidépresseurs
- 10.4. Médicaments de l'ADHD et de la narcolepsie
- 10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance
- 10.6. Antiparkinsoniens
- 10.7. Antiépileptiques
- 10.8. Médicaments des états spastiques
- 10.9. Antimigraineux
- 10.10. Inhibiteurs des cholinestérases
- 10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer
- 10.12. Médicaments de la maladie de Huntington
- 10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)
- 10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques

Ce chapitre reprend:

- les benzodiazépines
- les médicaments apparentés aux benzodiazépines (*Z-drugs*)
- la mélatonine
- des médicaments à base de plantes.

Certains antidépresseurs (*voir 10.3.*) et antiépileptiques (*voir 10.7.*) sont utilisés dans le traitement des troubles anxieux. Certains antidépresseurs (*voir 10.3.*), antipsychotiques (*voir 10.2.*) et antihistaminiques H₁ (*voir 12.4.1.*) sont également utilisés, souvent *off-label* et sans beaucoup d'arguments, dans l'insomnie.

Positionnement

- Lorsqu'un sédatif, un hypnotique ou un anxiolytique s'avère nécessaire, la préférence est généralement donnée à une benzodiazépine, étant donné que les benzodiazépines sont efficaces et peu toxiques en cas de surdosage.
- Ceci n'empêche pas qu'il faut veiller à bien établir l'indication des benzodiazépines et des *Z-drugs*, à maintenir des doses aussi faibles que possible et à limiter la durée du traitement, ceci en raison des effets indésirables et de l'apparition rapide d'une dépendance (déjà après 1 à 2 semaines).
- Insomnie
 - *Voir Folia de mai 2009 et Fiche de transparence «Insomnie».*
 - En cas d'insomnie, il faut en premier lieu prendre en charge les facteurs qui en sont la cause. Lorsqu'aucune affection sous-jacente n'est retrouvée, on optera de préférence pour une approche non médicamenteuse, telles l'information, la relaxation, l'amélioration de l'hygiène du sommeil, journal du sommeil et éventuellement une thérapie comportementale.
 - Si un hypnotique est malgré tout prescrit, on ne l'utilisera dans la mesure du possible que pour quelques jours seulement. Il est important, dès l'instauration du traitement, de prévoir une date d'arrêt de l'hypnotique.
 - Les substances apparentées aux benzodiazépines, appelées *Z-drugs*, n'offrent aucun avantage par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité. On ne dispose pas d'arguments suffisants pour préférer l'une ou l'autre classe.
 - Étant donné leurs effets indésirables, les benzodiazépines et les *Z-drugs* n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge de l'insomnie chez les personnes âgées.
 - Pour la valériane, il existe des preuves limitées d'un effet hypnotique.
 - Pour la mélatonine, il n'existe que peu de preuves. Dans quelques essais randomisés, les produits à base de mélatonine à longue durée d'action ont montré un effet limité dans la prise en charge de l'insomnie chez des patients

âgés de plus de 55 ans. L'effet et l'innocuité à long terme de ces traitements n'est pas connu.

- Les antidépresseurs à effet sédatif de type trazodone (voir 10.3.) n'ont qu'une place très limitée dans les troubles du sommeil en dehors du contexte de dépression ou d'anxiété. Les études disponibles sont souvent de qualité inférieure et ne tiennent compte que des effets à court terme. L'insomnie n'est pas reprise comme indication dans le RCP des antidépresseurs.
 - Les antipsychotiques (voir 10.2.) n'ont pas de place dans la prise en charge de l'insomnie en dehors du contexte de psychose ou de troubles sévères du comportement. L'insomnie n'est pas reprise comme indication dans les RCP des antipsychotiques.
- Troubles anxieux
- Voir la Fiche de transparence «Anxiété».
 - En cas de troubles anxieux, il y a lieu de rechercher le type d'anxiété. Dans toutes les formes d'anxiété, la préférence doit être accordée à une prise en charge non médicamenteuse en raison de l'efficacité à long terme et de l'absence d'effets indésirables.
 - Les médicaments ont une place en cas de graves souffrances ou de dysfonctionnements sévères chez le patient ou en cas d'échec de la prise en charge non médicamenteuse.
 - Les antidépresseurs (voir 10.3.) et dans une moindre mesure la prégabaline (voir 10.7.2.3.) peuvent avoir une place dans les troubles anxieux sévères.
 - En cas de dépression, les benzodiazépines peuvent être administrées pendant une courte période en complément des antidépresseurs, p.ex. en attendant l'effet du traitement antidépresseur ou pour contrecarrer la possibilité d'une augmentation initiale de l'anxiété.

10.1.1. BENZODIAZÉPINES

Positionnement

– Voir 10.1.

– Il n'existe pas de différences cliniquement significatives entre les différentes benzodiazépines concernant leurs propriétés hypnotiques, sédatives, anxiolytiques ou myorelaxantes; il s'agit seulement d'une question de dosage et de propriétés pharmacocinétiques.

– Des propriétés pharmacocinétiques comme la demi-vie et la formation ou non de métabolites actifs sont susceptibles d'influencer la durée des effets. On subdivise classiquement les benzodiazépines en benzodiazépines à courte durée d'action, à durée d'action intermédiaire et à longue durée d'action; suivant les sources, une même molécule peut être classée différemment.

- Les benzodiazépines à courte durée d'action: triazolam, et midazolam.
- Les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire: alprazolam, bromazépam, brotizolam, clotiazépam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam et oxazépam.
- Les benzodiazépines à longue durée d'action: clobazam, clonazépam, clorazépate, cloxazolam, diazépam, flunitrazépam, flurazépam, loflazépate d'éthyle, nitrazépam, nordazépam et prazépam.
- Certaines benzodiazépines sont disponibles sous forme de préparations à libération prolongée.

– Il est recommandé de choisir comme hypnotique une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire, et comme anxiolytique un médicament à durée d'action intermédiaire ou longue.

– Les benzodiazépines ont une place dans le sevrage alcoolique aigu (voir 10.5.1.).

– Certaines benzodiazépines sont utilisées dans l'épilepsie. En cas de crises convulsives tonico-cloniques prolongées (> 5 minutes) ou répétées, on utilise surtout le lorazépam par voie intraveineuse ou orale, le diazépam par voie intraveineuse ou rectale, ou le midazolam par voie buccale (chez l'enfant), intraveineuse ou intramusculaire [voir Folia de septembre 2015 et Folia de juin 2016]. Les convulsions et l'épilepsie ne sont pas toujours reprises comme indication dans le RCP de ces benzodiazépines. L'indication «état de mal épileptique» n'est mentionnée que dans le RCP du diazépam. Le clonazépam et le clobazam sont parfois utilisés comme traitement d'entretien de l'épilepsie.

– Le midazolam est aussi utilisé en anesthésie (voir 18.1.5.) et pour la sédation dans le cadre des soins palliatifs (indication non mentionnée dans le RCP).

– Le flunitrazépam fait particulièrement l'objet d'abus de la part de certains toxicomanes; la vigilance et la prudence sont donc de rigueur lors de la prescription et de la délivrance de celui-ci. Le flunitrazépam est un «médicament

assimilé aux stupéfiants» (voir Intro.3.).

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.
- Anxiété.
- Spasticité, dystonies, myoclonies.
- Épilepsie.

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil non traité.
- Insuffisance hépatique.
- Clorzébate: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Sédation exagérée, somnolence, troubles de la mémoire et de la concentration, effet délétère sur l'aptitude à la conduite.
- Confusion, surtout chez les personnes âgées.
- Effet résiduel pendant la journée (*hangover*) en cas d'utilisation comme hypnotique.
- Réactions paradoxales surtout chez les personnes âgées et les enfants, avec aggravation de l'insomnie, angoisse et même agitation et agressivité, probablement surtout avec les benzodiazépines à courte durée d'action.
- Tolérance aux effets thérapeutiques et à certains effets indésirables après 1 à 2 semaines de traitement.
- Dépendance psychique et physique après 1 à 2 semaines de traitement.
- Manifestations de sevrage à l'arrêt: anxiété, insomnie, troubles de la perception allant jusqu'à des phobies, réactions maniaques et autres manifestations psychotiques, rarement convulsions.
- Intoxications aiguës: elles aboutissent rarement à une dépression respiratoire. Une issue fatale n'est généralement pas à craindre sauf en cas d'absorption simultanée d'alcool ou d'autres substances à effet déprimeur central, ou en présence d'une pathologie sous-jacente.

Grossesse et allaitement

– Les benzodiazépines sont à déconseiller pendant la grossesse. L'absence de prise en charge d'anxiété sévère, d'agitation ou d'insomnie peut néanmoins aussi avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine, il faut privilégier une molécule à durée d'action intermédiaire, et ce pour une durée aussi courte que possible.

– **Premier trimestre de la grossesse: suspicion d'un effet tératogène, avec des malformations crânio-faciales (p.ex.fente labiale, fente palatine), un retard de croissance et des malformations au niveau du système nerveux central.**

– **Période périnatale: dépression respiratoire, syndrome «floppy-infant» (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (p.ex. irritabilité, hyper-tonie, tremblements, respiration irrégulière, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs).**

– Allaitement: l'usage chronique d'hypnotiques, de sédatifs et d'anxiolytiques est à déconseiller; en cas d'utilisation fortuite éventuelle, il convient d'être attentif aux effets indésirables chez l'enfant (entre autres sédation, difficultés à boire).

Interactions

- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- L'alprazolam, le midazolam et le triazolam sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le diazépam est un substrat du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel (*hangover*) des benzodiazépines peuvent être dangereux en cas de conduite d'un véhicule [voir Folia d'octobre 2014] ou dans certaines situations à risque, par exemple dans le cadre du travail.
- Une sédation exagérée et de longue durée peut survenir, surtout en cas de traitement à doses élevées, chez les personnes âgées (risque d'amnésie et de chute avec fracture de la hanche), en présence d'affections hépatiques et en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool.
- En cas d'administration buccale de midazolam lors de crises convulsives prolongées chez l'enfant, la dose doit être administrée lentement entre la gencive et la joue, et il faut être attentif à ce que la solution ne soit pas avalée ou recrachée, ainsi qu'au risque de pneumonie par aspiration.
- Chez les patients atteints du syndrome d'apnées du sommeil, les symptômes d'apnée peuvent être plus prononcés.

Posologie

– Pour chaque benzodiazépine, il est mentionné si l'insomnie, l'anxiété, ou les deux figurent parmi les indications mentionnées dans le RCP. Il faut remarquer que lorsqu'un même principe actif existe sous deux ou plusieurs noms de spécialités, les indications et les posologies mentionnées dans les RCP peuvent différer.

– Les posologies mentionnées ne sont données qu'à titre indicatif. Il existe en effet d'importantes différences individuelles en matière de sensibilité aux effets sédatifs des benzodiazépines. Il est dès lors recommandé de toujours débiter par de faibles doses, notamment lorsqu'il y a formation de métabolites actifs comme avec le diazépam et le flurazépam.

– Chez les personnes âgées et les insuffisants rénaux ou hépatiques, des doses plus faibles sont employées: il s'agit souvent de la moitié de la plus faible dose recommandée.

– Pour l'usage exceptionnel des benzodiazépines chez l'enfant, il existe des règles particulières de posologie.

– Si l'on souhaite interrompre un traitement prolongé, la posologie sera diminuée très progressivement, p.ex. à raison de 10 à 20% par semaine ou par quinzaine. On peut éventuellement passer à une benzodiazépine à longue demi-vie comme le diazépam (éventuellement en magistrale). La liste des équivalences ci-dessous peut être utilisée à cette fin. Des données rigoureuses à ce sujet font toutefois défaut et ces données-ci ne sont qu'approximatives. Il n'est pas clair dans quelle mesure le fait de passer au diazépam représente une meilleure stratégie par rapport à la simple diminution progressive du produit utilisé, compte tenu de la longue demi-vie du diazépam et de ses métabolites actifs. C'est pourquoi on essaiera plutôt, certainement chez les personnes âgées, de diminuer progressivement le médicament qui était déjà utilisé.

Tableau 10a. Liste des équivalences des benzodiazépines (source NHG 2014 et BNF 2018)

diazépam	10 mg
alprazolam	0,5 - 1 mg
bromazépam	4,5 - 10 mg
brotizolam	0,25 - 0,5 mg
clobazam	10 - 30 mg
clonazépam	0,5 - 2 mg
clorazépate	10 - 30 mg
clotiazépam	5 - 10 mg
cloxazolam	1 - 2 mg
flunitrazépam	0,5 - 2 mg
flurazépam	15 - 60 mg
kétazolam	15 - 75 mg
loflazépate d'éthyle	1 - 3 mg
loprazolam	0,5 - 2 mg
lorazépam	1 - 2 mg
lormétazépam	1 - 2 mg
midazolam	7,5 - 15 mg
nitrazépam	5 - 10 mg
nordazépam	2,5 - 10 mg
oxazépam	15 - 100 mg
prazépam	20 - 60 mg
triazolam	0,125 - 0,5 mg
zolpidem	10 - 20 mg
zopiclone	7,5 - 15 mg

Alprazolam*Posol.*

anxiété: 0,75 à 1,5 mg p.j. en 3 prises (ou 1 à 2 mg p.j. en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)

ALPRAZ (SMB)

alprazolam		
compr. (séc.)		
14 x 0,5 mg	R/	3,72 €
28 x 0,5 mg	R/	5,58 €
56 x 0,5 mg	R/	8,90 €
14 x 1 mg	R/	5,21 €
28 x 1 mg	R/	8,33 €

ALPRAZOLAM EG (Eurogenerics)

alprazolam		
compr. (séc.)		
20 x 0,25 mg	R/	2,88 €
60 x 0,25 mg	R/	7,91 €
20 x 0,5 mg	R/	4,70 €
60 x 0,5 mg	R/	12,87 €
20 x 1 mg	R/	8,10 €
60 x 1 mg	R/	22,16 €
20 x 2 mg	R/	14,62 €
60 x 2 mg	R/	30,96 €

ALPRAZOLAM SANDOZ (Sandoz)

alprazolam		
compr. (séc.)		
20 x 0,25 mg	R/	2,64 €
60 x 0,25 mg	R/	6,91 €
20 x 0,5 mg	R/	4,29 €
60 x 0,5 mg	R/	11,87 €
20 x 1 mg	R/	7,40 €
60 x 1 mg	R/	21,16 €

ALPRAZOLAM TEVA (Teva)

alprazolam		
compr. (séc.)		
50 x 0,25 mg	R/	5,92 €
50 x 0,5 mg	R/	9,63 €
50 x 1 mg	R/	16,62 €
50 x 2 mg	R/	26,10 €

XANAX (Pfizer)

alprazolam		
compr. (séc.)		
50 x 0,25 mg	R/	7,59 €
50 x 0,5 mg	R/	12,35 €
50 x 1 mg	R/	21,32 €
50 x 2 mg	R/	33,27 €
compr. lib. prol. Retard		
30 x 0,5 mg	R/	11,60 €
30 x 1 mg	R/	19,75 €
30 x 2 mg	R/	27,93 €
gts sol.		
20 ml 0,75 mg/1 ml	R/	10,24 €
(1 ml = 30 gouttes = 0,75 mg)		

XANAX (Impexeco)

alprazolam		
compr. (séc.)		
50 x 0,25 mg	R/	7,59 €
50 x 0,5 mg	R/	12,35 €
50 x 1 mg	R/	21,32 €
50 x 2 mg	R/	33,27 €
compr. lib. prol. Retard		
30 x 0,5 mg	R/	11,60 €
30 x 1 mg	R/	19,75 €
30 x 2 mg	R/	27,93 €
(importation parallèle)		

XANAX (PI-Pharma)

alprazolam		
compr. (séc.)		
50 x 0,5 mg	R/	12,35 €
compr. lib. prol. Retard		
30 x 0,5 mg	R/	8,87 €
30 x 1 mg	R/	15,12 €
(importation parallèle)		

Bromazépam

Posol.
anxiété: 4,5 à 18 mg p.j. en 3 prises

BROMATOP (Apotex) 

bromazépam		
compr. (séc.)		
50 x 6 mg	R/	6,35 €
60 x 6 mg	R/	7,99 €
50 x 12 mg	R/	12,20 €
60 x 12 mg	R/	15,09 €

BROMAZEPAM EG (Eurogenerics) 

bromazépam		
compr. (séc.)		
60 x 6 mg	R/	8,04 €
60 x 12 mg	R/	15,11 €

BROMAZEPAM MYLAN (Mylan) 

bromazépam		
compr. (séc.)		
50 x 6 mg	R/	5,95 €

BROMAZEPAM SANDOZ (Sandoz) 

bromazépam		
compr.		
50 x 3 mg	R/	4,70 €
compr. (séc.)		
50 x 6 mg	R/	5,93 €

LEXOTAN (Roche) 

bromazépam		
compr. (séc.)		
50 x 3 mg	R/	6,03 €
50 x 6 mg	R/	10,11 €

Brotizolam

Posol.
insomnie: 0,25 mg

LENDORMIN (Boehringer Ingelheim)

brotizolam		
compr. (séc.)		
30 x 0,25 mg	R/	13,77 €

LENDORMIN (Impexeco)

brotizolam		
compr. (séc.)		
30 x 0,25 mg	R/	13,77 €
(importation parallèle)		

Clobazam

Posol.
anxiété: 20 à 30 mg p.j. en 2 à 3 prises

FRISIUM (Sanofi Belgium) 

clobazam		
compr. (séc.)		
50 x 10 mg	R/	11,28 €
50 x 20 mg	R/	19,45 €

Clonazépam

Posol.
épilepsie: 1,5 à 6 mg p.j. en 3 prises

RIVOTRIL (Roche)

clonazépam		
compr. (séc.)		
50 x 0,5 mg	R/	4,12 €
compr. (séc. en 4)		
30 x 2 mg	R/	5,78 €
gts sol.		
10 ml 2,5 mg/1 ml	R/	4,05 €
(1 ml = 25 gouttes = 2,5 mg)		

Clorazépate

Posol.
anxiété: 5 à 30 mg p.j. en 1 à 3 prises

TRANXENE (Sanofi Belgium) 

clorazépate, dipotassium		
compr. pellic. (séc.)		
30 x 50 mg	R/	12,80 €
gél.		
30 x 5 mg	R/	3,95 €
30 x 10 mg	R/	4,84 €

UNI-TRANXENE (Sanofi Belgium) 

clorazépate, dipotassium		
gél.		
30 x 15 mg	R/	7,73 €

Clotiazépam

Posol.
- anxiété: 10 à 15 mg p.j. en 2 à 3 prises
- insomnie: 10 mg

CLOZAN (Pfizer) 

clotiazépam		
compr. (séc.)		
20 x 5 mg	R/	4,40 €
50 x 5 mg	R/	9,65 €
50 x 10 mg	R/	12,22 €

Cloxazolam

Posol.
anxiété: 2 à 4 mg p.j. en 2 à 3 prises

AKTON (Takeda) 

cloxazolam compr. (séc.)		
50 x 1 mg	R/	10,80 €
20 x 2 mg	R/	8,66 €
50 x 2 mg	R/	21,77 €

Diazépam

Posol. per os:
anxiété: 5 à 20 mg p.j. en 3 prises

DIAZEPAM EG (Eurogenerics)

diazépam compr. (séc.)		
30 x 10 mg	R/	6,65 €
60 x 10 mg	R/	13,28 €

DIAZEPAM TEVA (Teva)

diazépam compr.		
60 x 2 mg	R/	3,48 €
compr. (séc.)		
25 x 5 mg	R/	3,69 €
30 x 5 mg	R/	4,80 €
60 x 5 mg	R/	9,60 €
compr. (séc. en 4)		
25 x 10 mg	R/	5,10 €
30 x 10 mg	R/	6,65 €
60 x 10 mg	R/	13,15 €

DIAZETOP (Apotex)

diazépam compr. (séc.)		
30 x 5 mg	R/	4,35 €
60 x 5 mg	R/	7,67 €
30 x 10 mg	R/	5,99 €
60 x 10 mg	R/	11,68 €

VALIUM (Roche)

diazépam compr. (séc.)		
30 x 5 mg	R/	5,53 €
30 x 10 mg	R/	7,65 €
sol. inj./perf./instill. i.m./i.v./rect. [amp.]		
5 x 10 mg/2 ml	R/	5,99 €

VALIUM (Impexco)

diazépam compr. (séc.)		
30 x 10 mg	R/	7,65 €
(importation parallèle)		

Flunitrazépam

Posol. – (médicament à déconseiller)

FLUNITRAZEPAM EG (Eurogenerics)

flunitrazépam compr. (séc.)		
10 x 1 mg	R/	2,83 €
(assimilé aux stupéfiants)		

Flurazépam

Posol.
insomnie: 13,5 à 27 mg

STAURODORM (Meda Pharma) 

flurazépam compr. (séc.)		
30 x 27 mg	R/	15,50 €

Loflazépate d'éthyle

Posol.
anxiété et insomnie: 2 à 4 mg le soir

VICTAN (Sanofi Belgium) 

loflazépate d'éthyle compr. pellic. (séc.)		
30 x 2 mg	R/	5,75 €

Loprazolam

Posol.
insomnie: 0,5 à 1 mg

DORMONCT (Sanofi Belgium) 

loprazolam (mésilate) compr. (séc.)		
30 x 1 mg	R/	10,84 €
30 x 2 mg	R/	18,23 €

Lorazépam

Posol. per os:
- anxiété: 2 à 3 mg p.j. en 2 à 3 prises
- insomnie: 1 à 2,5 mg

LORAZEPAM EG (Eurogenerics) 

lorazépam compr. (séc.)		
60 x 1 mg	R/	4,99 €
60 x 2,5 mg	R/	8,56 €

LORAZETOP (Apotex) 

lorazépam compr.		
60 x 1 mg	R/	4,57 €
60 x 2,5 mg	R/	7,80 €

SERENASE (Almirall) 

lorazépam compr. (séc.)		
50 x 1 mg	R/	5,07 €
50 x 2,5 mg	R/	8,58 €

TEMESTA (Pfizer) 

lorazépam compr. (séc.)		
20 x 1 mg	R/	2,11 €
50 x 1 mg	R/	4,38 €
20 x 2,5 mg	R/	3,52 €
50 x 2,5 mg	R/	7,49 €
lyophilisat Expidet		
50 x 1 mg	R/	17,33 €
50 x 2,5 mg	R/	25,71 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]		
10 x 4 mg/1 ml	R/	12,25 €

Lormétazéпам

Posol.
insomnie: 1 à 2 mg

LORAMET (Meda Pharma) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
30 x 1 mg	R/	6,79 €	
30 x 2 mg	R/	10,64 €	

LORAMET (Impexeco) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
30 x 2 mg (importation parallèle)	R/	10,43 €	

LORMETAZEPAM EG (Eurogenerics) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
30 x 1 mg	R/	5,61 €	
30 x 2 mg	R/	8,81 €	

LORMETAZEPAM SANDOZ (Sandoz) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
30 x 1 mg	R/	5,39 €	
30 x 2 mg	R/	8,75 €	

LORMETAZEPAM TEVA (Teva) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
30 x 1 mg	R/	5,82 €	

LORMETAZEPAM VEMEDIA (Vemedica) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr.			
30 x 2 mg	R/	7,07 €	

METATOP (Aptex) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
20 x 2 mg	R/	6,03 €	
30 x 2 mg	R/	8,73 €	

NOCTAMID (Bayer) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
30 x 2 mg	R/	12,37 €	

NOCTAMID (Impexeco) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
30 x 2 mg (importation parallèle)	R/	12,37 €	

STILAZE (Takeda) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

lormétazéпам compr. (séc.)			
30 x 2 mg	R/	10,15 €	

Midazolam

Posol.
crises convulsives prolongées chez l'enfant: 2,5 à 10 mg par administration, en fonction de l'âge

BUCCOLAM (Shire)

midazolam (chlorhydrate)			
sol. bucc. [ser. préremplie]			
4 x 2,5 mg/0,5 ml	R/	111,96 €	
4 x 5 mg/1 ml	R/	111,96 €	
4 x 7,5 mg/1,5 ml	R/	111,96 €	
4 x 10 mg/2 ml	R/	111,96 €	

Nitrazéпам

Posol.
insomnie: 5 mg

MOGADON (Meda Pharma) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

nitrazéпам compr. (séc.)			
30 x 5 mg	R/	4,53 €	

Nordazéпам

Posol.
anxiété: 5 à 15 mg le soir

CALMDAY (Will-Pharma) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

nordazéпам compr. enr.			
30 x 5 mg	R/	6,32 €	
60 x 5 mg	R/	10,56 €	

Oxazéпам

Posol.
anxiété: 30 à 60 mg p.j. en 2 à 4 prises

OXAZEPAM EG (Eurogenerics)

oxazéпам compr. (séc.)			
60 x 15 mg	R/	5,43 €	

Prazéпам

Posol.
anxiété: 10 à 60 mg p.j. en 1 à 3 prises

LYSANXIA (Pfizer) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

prazéпам compr. (séc.)			
20 x 10 mg	R/	5,18 €	
50 x 10 mg	R/	10,31 €	
50 x 20 mg	R/	16,24 €	
gts sol.			
20 ml 15 mg/1 ml (1 ml = 15 gouttes = 15 mg)	R/	11,83 €	

LYSANXIA (Impexeco) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

prazéпам compr. (séc.)			
50 x 10 mg (importation parallèle)	R/	10,31 €	

PRAZEPAM EG (Eurogenerics) $\text{U}_{\text{H}}^{\text{D}}$

prazéпам compr. (séc.)			
20 x 10 mg	R/	4,14 €	
60 x 10 mg	R/	10,74 €	
60 x 20 mg	R/	16,92 €	
gts sol.			
20 ml 15 mg/1 ml (1 ml = 15 gouttes = 15 mg)	R/	9,46 €	

Triazolam

Posol.
insomnie: 0,125 à 0,25 mg

HALCION (Pfizer)

triazolam compr.			
10 x 0,125 mg	R/	5,70 €	
compr. (séc.)			
10 x 0,25 mg	R/	7,53 €	

10.1.2. MÉDICAMENTS APPARENTÉS AUX BENZODIAZÉPINES (Z-DRUGS)

Ces médicaments sont chimiquement différents des benzodiazépines mais leur mécanisme d'action est analogue. Ils ont une durée d'action de 6 à 8 heures; ils n'ont pas de métabolites actifs.

Positionnement

- Voir 10.1. et Folia octobre 2014.
- Ces médicaments, également appelés *Z-drugs*, sont des hypnotiques qui n'ont pas d'avantages prouvés par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité et d'innocuité.
- Etant donné leurs effets indésirables, les *Z-drugs*, tout comme les benzodiazépines, n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge de l'insomnie, certainement chez les personnes âgées. La durée de traitement doit être limitée à quelques jours.

Indications (synthèse du RCP)

- Insomnie.

Contre-indications

- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Ceux des benzodiazépines (voir 10.1.1.), y compris de la tolérance et de la dépendance.
- Aussi parasomnies (entre autres somnambulisme et *sleep driving*), amnésie et hallucinations.

Grossesse et allaitement

- Ces médicaments sont à déconseiller pendant la grossesse.
- Premier trimestre: on ne dispose pas de données suffisantes pour pouvoir juger des risques éventuels de ces médicaments pendant le premier trimestre de la grossesse.
- **Période périnatale: dépression respiratoire, syndrome 'floppy-infant' (entre autres hypotonie, hyporéflexie, hypothermie, difficultés pour téter) et manifestations de sevrage chez le nouveau-né (entre autres irritabilité, hypertonie, tremblements, troubles respiratoires, vomissements, diarrhée, convulsions, pleurs importants).**
- Allaitement: l'usage chronique d'hypnotiques, de sédatifs et d'anxiolytiques est à déconseiller; en cas d'utilisation fortuite éventuelle, il convient d'être attentif aux effets indésirables chez

l'enfant (entre autres sédation, difficultés à boire).

Interactions

- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Le zolpidem et le zopiclone sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- L'effet sédatif et l'effet résiduel avec les *Z-drugs* peuvent être dangereux lors de la conduite de véhicules [voir Folia d'octobre 2014] ou dans certaines situations à risque, par exemple au travail.

Posologie

- Comme pour les benzodiazépines, il est recommandé chez les personnes âgées de prescrire ces produits à une dose plus faible, souvent à demi-dose.
- Une diminution progressive de la dose est indiquée après un traitement prolongé, comme pour les benzodiazépines (voir 10.1.1., rubrique «Posologie»).

Zolpidem

<i>Posol.</i> insomnie: 5 à 10 mg

STILNOCT (Sanofi Belgium)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.)		
10 x 10 mg	R/	5,46 €
30 x 10 mg	R/	14,89 €

STILNOCT (Imprexco)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.)		
30 x 10 mg (importation parallèle)	R/	14,89 €

ZOLPEDUAR (Meda Pharma)

zolpidem, hémitartrate compr. subling.		
30 x 5 mg	R/	3,69 €
30 x 10 mg	R/	5,92 €

ZOLPIDEM EG (Eurogenerics)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.)		
30 x 10 mg	R/	10,90 €

ZOLPIDEM MYLAN (Mylan)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.)		
30 x 10 mg	R/	10,47 €

ZOLPIDEM SANDOZ (Sandoz)

zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.)		
10 x 10 mg	R/	4,31 €
30 x 10 mg	R/	9,85 €

ZOLPIDEM SANDOZ (Impexeco)		
zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 30 x 10 mg (importation parallèle)	R/	9,85 €
ZOLPIDEM TEVA (Teva)		
zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 30 x 10 mg	R/	10,34 €
ZOLPITOP (Apotex)		
zolpidem, hémitartrate compr. pellic. (séc.) 30 x 10 mg	R/	9,75 €

Zopiclone

Posol.
insomnie: 3,75 à 7,5 mg

IMOVANE (Meda Pharma) Ⓢ		
zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/	17,71 €
IMOVANE (PI-Pharma) Ⓢ		
zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg (importation parallèle)	R/	17,36 €
ZOPICLONE EG (Eurogenerics) Ⓢ		
zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/	11,12 €
ZOPICLONE EG (Impexeco) Ⓢ		
zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg (importation parallèle)	R/	11,12 €
ZOPICLONE MYLAN (Mylan) Ⓢ		
zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/	9,32 €
ZOPICLONE TEVA (Teva) Ⓢ		
zopiclone compr. pellic. (séc.) 30 x 7,5 mg	R/	9,20 €

10.1.3. MÉLATONINE

Positionnement

– Voir 10.1. et *Folia de janvier 2014*.
– La place de la mélatonine dans les troubles du sommeil n'est pas suffisamment étayée par des études contrôlées. On dispose de quelques études randomisées effectuées chez des personnes âgées de plus de 55 ans. Il existe peu de données concernant l'efficacité et le profil d'innocuité de la mélatonine à long terme.
– Pour des formes à libération rapide (non-modifiée) (non disponible comme médicament en Belgique), il existe quelques études avec des résultats favorables dans le *jetlag*. Un effet favorable limité a aussi été constaté en cas

d'insomnie dans le cadre d'un travail en équipes. Pour la spécialité à base de mélatonine reprise ici, le *jetlag* et le travail à pauses ne figurent pas comme indication dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

– Insomnie chez les personnes de plus de 55 ans.

Contre-indications

– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Hyperactivité psychomotrice, cauchemars, vertiges, somnolence exagérée, hypertension, douleurs abdominales.

Grossesse et allaitement

– Il est préférable de ne pas utiliser la mélatonine pendant la grossesse vu les incertitudes en ce qui concerne son innocuité.

Interactions

– Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
– La mélatonine est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Posol.
insomnie: 2 mg

CIRCADIN (Takeda)		
mélatonine compr. lib. prol. 21 x 2 mg	R/	17,90 €

10.1.4. MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

Positionnement

– Voir 10.1.
– Pour *Valeriana officinalis* (valériane), il existe des preuves limitées d'un effet hypnotique.
– Pour les autres médicaments à base de plantes, les données relatives à l'efficacité sont insuffisantes. Il s'agit d'un «usage traditionnel» [voir *Folia avril 2011*].

Effets indésirables

– Il n'existe que très peu de données concernant le profil d'innocuité de ces médicaments.
– Valériane: troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

– Les médicaments mentionnés ci-dessous sont à éviter pendant la grossesse étant donné les incertitudes quant à leur innocuité.

Interactions

– Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

Valériane

Posol.
insomnie: 450 mg à 1 g

DORMIPLANT MONO (VSM)

Valeriana officinalis (extrait sec)
compr. enr.
20 x 500 mg 9,99 €
40 x 500 mg 11,35 €

RELAXINE (Trenker)

Valeriana officinalis (extrait sec)
compr. pellic.
30 x 500 mg 11,77 €
60 x 500 mg 19,90 €

SEDISTRESS SLEEP (Tilman)

Valeriana officinalis (extrait sec)
compr. pellic.
28 x 500 mg 9,95 €
56 x 500 mg 15,90 €

VALDISPERT (Vemediä)

Valeriana officinalis (extrait sec)
compr. enr. Relax
50 x 125 mg 13,50 €
compr. enr. Bedtime
40 x 450 mg 15,90 €

Associations à base de valériane**CALMIPLANT (VSM)**

Melissa officinalis (extrait sec) 80 mg
Valeriana officinalis (extrait sec) 160 mg
compr. enr.
40 13,13 €

SENEUVAL (Qualiphar)

Crataegus (extrait sec) 25 mg
Passiflora incarnata (extrait sec) 25 mg
Valeriana officinalis (extrait sec) 100 mg
gél.
45 17,35 €

VALDISPERT SLEEP (Vemediä)

Valeriana officinalis (extrait sec) 125 mg
Passiflora incarnata (extrait sec) 250 mg
compr. enr.
40 15,90 €

VALDISPERT STRESS (Vemediä)

Valeriana officinalis (extrait sec) 200 mg
Humulus lupulus (extrait sec) 68 mg
compr. enr.
40 11,99 €

Autres préparations à base de plantes**AUBELINE (Arkopharma)**

Crataegus monogyna (poudre)
gél.
50 x 270 mg 9,25 €
200 x 270 mg 25,25 €

RODIZEN (VSM) 

Rhodiola rosea (extrait sec)
compr. pellic.
30 x 200 mg 14,50 €
60 x 200 mg 25,50 €

SEDINAL (Melisana)

Ballota foetida (extrait fluide) 0,33 ml/1 ml
Crataegus oxyacantha (extrait fluide)
0,33 ml/1 ml
Passiflora incarnata (extrait fluide) 0,33 ml/1 ml
gtts liq.
30 ml 7,25 €
100 ml 17,56 €

SEDISTRESS (Tilman)

Passiflora incarnata (extrait sec)
compr. enr.
42 x 200 mg 13,50 €
98 x 200 mg 24,90 €
gél.
50 x 100 mg 9,81 €
100 x 100 mg 15,70 €

10.2. Antipsychotiques

Pour tous les antipsychotiques, tant leurs propriétés thérapeutiques que leurs effets indésirables peuvent s'expliquer en grande partie par leur effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques.

Les antipsychotiques (neuroleptiques) ont été classés comme suit:

- les phénothiazines et les thioxanthènes
- les butyrophénonones et les diphénylpipéridines
- les benzamides
- les antipsychotiques atypiques.

Positionnement

– Des facteurs tels que la réponse individuelle, les effets indésirables, l'observance du traitement et le coût ont un rôle important dans le choix de l'antipsychotique. Les antipsychotiques diffèrent entre eux en ce qui concerne l'efficacité (effets sur les symptômes positifs, négatifs ou dépressifs de la schizophrénie), et le profil de risque (effets extrapyramidaux et anticholinergiques, prise de poids, sédation).

– Il n'existe pas de critères bien définis pour distinguer les antipsychotiques dits «classiques» des antipsychotiques dits «atypiques», qui ne forment pas un groupe homogène (voir 10.2.4.). Selon certains, cette subdivision devrait être abandonnée. Les antipsychotiques classiques à faibles doses ont des effets comparables à ceux des antipsychotiques atypiques (moins d'apparition d'effets extrapyramidaux et d'effets indésirables cognitifs).

– Schizophrénie

- Voir *Folia de mars 2013*.

- Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et le traitement d'entretien diminue le risque de récidives.

- Tous les antipsychotiques ont un effet sur les symptômes positifs de la schizophrénie (entre autres idées délirantes, hallucinations, confusion au niveau comportemental et cognitif). Des questions subsistent quant à l'effet des antipsychotiques sur les symptômes négatifs (apathie, isolement), sur le fonctionnement social et sur les troubles cognitifs. La clozapine offre une plus-value avérée concernant les symptômes négatifs, et ce également chez les patients ne répondant pas suffisamment aux autres antipsychotiques. La clozapine doit cependant, en raison de sa toxicité hématologique, être réservée aux patients atteints de schizophrénie résistant à d'autres thérapies.

– Confusion aiguë et troubles du comportement dus à une démence

- Voir *Folia de juin 2007* et *Fiche de Transparence «Traitement médicamenteux de la démence»*.

- Lorsqu'un traitement sédatif médicamenteux s'avère nécessaire pour la prise en charge de la confusion aiguë avec agitation, on utilise souvent de préférence une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire tel le lorazépam, même s'il existe très peu d'études à ce sujet; dans un contexte psychotique ou en cas de délire, il est préférable d'utiliser un antipsychotique telle la rispéridone.

- En cas de troubles du comportement chez les patients atteints de démence, il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antipsychotiques, même en présence d'une composante psychotique. Chez les patients atteints de démence, un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de décès brutal a été constaté avec les différentes classes d'antipsychotiques [voir *Folia juin 2009*]. Si ces médicaments sont quand même utilisés, la durée du traitement doit être la plus courte possible et la dose la plus faible possible, et il convient d'évaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement. Lors de l'instauration du traitement, il convient de prévoir, dans les 3 mois, une date pour l'arrêt de l'antipsychotique. En cas d'amélioration des troubles du comportement, il convient d'arrêter progressivement l'antipsychotique.

– Confusion aiguë et psychose associée à la maladie de Parkinson: la place des antipsychotiques est limitée et il y a un risque d'aggravation du parkinsonisme. Il convient d'abord de réévaluer le traitement antiparkinsonien. Lorsqu'un antipsychotique s'avère quand même nécessaire, on utilise de préférence la clozapine (mieux étudiée) ou éventuellement la quétiapine (indication ne figurant pas dans le RCP).

- Sevrage éthylique aigu: les antipsychotiques peuvent avoir une place (voir 10.5.1.).
- Troubles bipolaires: voir 10.3.6.
- Dépression: l'utilisation d'antipsychotiques comme traitement adjuvant est controversée et est en tout cas déconseillée en première ligne (voir 10.3.).
- Insomnie et anxiété: les antipsychotiques ne sont pas indiqués en dehors du contexte de psychose.
- Troubles de la personnalité: l'utilisation des antipsychotiques est à déconseiller (non mentionné comme indication dans les RCP).
- Certains antipsychotiques sont également prescrits comme antiémétiques (voir 3.4.), en cas de hoquet persistant, dans la chorée de Huntington et dans le syndrome de Gilles de la Tourette [voir *Folia juillet 2011*].

Indications (synthèse du RCP)

- Psychoses telles que la schizophrénie, et certains autres syndromes comportant hallucinations, délire et agitation psychomotrice.
- Agressivité et agitation sévère, p.ex. dans la démence.
- Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires.

Contre-indications

- Troubles de la conscience, coma.
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse), en particulier en cas d'usage parentéral et à doses élevées, surtout pour les antipsychotiques suivants: dropéridol, pimozide, sertindole, sulpiride et doses élevées d'halopéridol.
- Clozapine: insuffisance rénale sévère

Effets indésirables

- Sédation, hypotension orthostatique, chutes.
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme; ils sont dose-dépendants.
 - Dystonie: plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.
 - Parkinsonisme: plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est probablement plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
 - Mesures en cas de symptômes précoces: arrêt du traitement ou réduction de la posologie, ou éventuellement prise unique ou momentanée d'un anticholinergique. L'acathisie est souvent peu influencée par la prise d'un anticholinergique. L'utilisation chronique d'anticholinergiques pourrait provoquer ou aggraver une dyskinésie tardive. En Belgique, on ne dispose pas d'anticholinergique à usage parentéral dans la dystonie aiguë; on peut utiliser à la place de la prométhazine par voie intramusculaire (n'est plus disponible en Belgique; importation possible de l'étranger, p.ex. des Pays-Bas) [voir *Folia d'août 2000*].
- Dyskinésies tardives, parfois irréversibles, en cas d'utilisation chronique.
 - Elles se manifestent surtout par des mouvements orofaciaux et axiaux involontaires.
 - Elles surviennent avec tous les antipsychotiques, surtout à doses élevées, mais le risque est le plus faible pour la clozapine, et probablement aussi pour les autres antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Diminution du seuil convulsif: probablement plus fréquent avec la clozapine.
- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme chez les hommes et les femmes avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie et troubles sexuels.
- Effets indésirables métaboliques tels que prise de poids, hyperglycémie et dyslipidémie, en cas de prise chronique de tout antipsychotique mais surtout de clozapine et d'olanzapine (voir rubrique «Précautions particulières»).
- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (surtout avec la clozapine et l'olanzapine).
- Effets indésirables anticholinergiques, surtout avec les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide et la rispéridone (voir Intro.6.2.3.).
- **Augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux et mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence (voir la rubrique «Positionnement»).**

- Détérioration cognitive en cas d'utilisation prolongée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- **Risque de mort subite cardiaque: probablement suite à des arythmies ventriculaires provoquées par un allongement de l'intervalle QT.** Un allongement de l'intervalle QT est décrit avec plusieurs antipsychotiques, surtout le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindole, le sulpiride et l'halopéridol à doses élevées. Des torsades de pointes peuvent survenir, surtout en cas d'usage parentéral et de doses élevées, notamment en présence de facteurs de risque (pour ces facteurs de risque, voir *Intro.6.2.2.*).
- **Syndrome malin des antipsychotiques** (appelé auparavant syndrome malin des neuroleptiques) (voir *Intro.6.2.5.*).
- **En cas d'usage parentéral: dépression cardio-respiratoire pouvant être fatale.** Un monitoring des paramètres vitaux est indiqué.

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter les symptômes psychotiques sévères pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant; il convient cependant d'éviter autant que possible l'utilisation d'antipsychotiques pendant toute la durée de la grossesse.
- Premier trimestre: un effet tératogène ne peut être exclu.
- Troisième trimestre et période d'allaitement: l'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de syndrome extrapyramidal, de sédation et, surtout avec les phénothiazines, d'effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire).

Interactions

- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprocinétiques ou aux inhibiteurs des cholinestérases.
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité en cas d'association au lithium.
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments provoquant des convulsions (voir *Intro.6.2.8.*).
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).
- Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases.
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*).

Précautions particulières

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.

Administration et posologie

- La dose doit rester la plus faible possible, et la durée de traitement doit être la plus courte possible, surtout chez les personnes âgées.
- La posologie est donnée ici à titre indicatif et doit être adaptée individuellement, en se basant sur la réponse clinique, l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux et le degré de sédation.
- Chez les personnes âgées, il est souvent conseillé de débiter par des doses plus faibles que la plus faible dose recommandée dans les RCP.
- Dans le traitement de longue durée, il convient de rechercher la dose minimale efficace pour réduire les risques de dyskinésies tardives.
- L'administration intramusculaire de préparations dépôt (mentionnées au niveau des spécialités comme «à libération prolongée») favorise l'observance thérapeutique en cas de traitement chronique, mais peut poser des problèmes en cas d'effets indésirables sévères [voir *Folia de mars 2013* et *Folia novembre 2018*].

10.2.1. PHÉNOTHIAZINES ET THIOXANTHÈNES

Les phénothiazines et les thioxanthènes se ressemblent fort d'un point de vue pharmacodynamique et thérapeutique. La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

Positionnement

– Voir 10.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir 10.2.

Contre-indications

- Voir 10.2.
- Tumeurs dépendantes de la prolactine.
- Ceux des anticholinergiques.

Effets indésirables

- Voir 10.2.; une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes.
- Hypersensibilité (rare): leucopénie le plus souvent réversible, hépatite cholestastique ou dermatose allergique.
- Pigmentation cutanée et photosensibilité.
- Effets anticholinergiques plus marqués pour certaines phénothiazines (voir Intro.6.2.3.).

Grossesse et allaitement

– Voir 10.2.

Interactions

– Voir 10.2.

10.2.1.1. Phénothiazines

Lévomépromazine

Posol. 50 à 250 mg p.j. en 2 à 4 prises

NOZINAN (Sanofi Belgium)

lévomépromazine (maléate)			
compr. (séc.)			
20 x 25 mg	R/b O		5,91 €
20 x 100 mg	R/b O		7,50 €

Prothipendyl

Posol. 120 à 320 mg p.j. en 3 à 4 prises

DOMINAL (Meda Pharma)

prothipendyl, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.) Forte			
50 x 80 mg	R/b O		11,03 €

10.2.1.2. Thioxanthènes

Flupentixol

Posol.

- per os: 5 à 20 mg p.j. en 2 à 3 prises
- préparation i.m. à lib. prolongée: 20 à 40 mg toutes les 2 à 4 semaines

FLUANXOL (Lundbeck)

flupentixol (dichlorhydrate)			
compr. pellic.			
50 x 1 mg	R/b O		7,53 €
flupentixol, décanoate			
sol. inj. lib. prol. i.m. Depot [amp.]			
1 x 20 mg/1 ml	R/b O		7,28 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b O		13,43 €

Zuclopendixol

Posol.

- per os: 10 à 75 mg p.j. en 1 à plusieurs prises
- préparation i.m. à lib. prolongée: 200 mg toutes les 2 à 4 semaines

CLOPIXOL (Lundbeck)

zuclopendixol (dichlorhydrate)			
compr. pellic.			
100 x 2 mg	R/b O		6,81 €
100 x 10 mg	R/b O		13,12 €
100 x 25 mg	R/b O		21,43 €
gtts sol.			
20 ml 20 mg/1 ml	R/b O		10,07 €
(1 ml = 20 gouttes = 20 mg)			
zuclopendixol, acétate			
sol. inj. i.m. Acutard [amp.]			
1 x 50 mg/1 ml	R/		14,19 €
zuclopendixol, décanoate			
sol. inj. lib. prol. i.m. Depot [amp.]			
1 x 200 mg/1 ml	R/b O		8,47 €

10.2.1.3. Clotiapine

Posol. per os: 20 à 160 mg p.j. en 1 à 3 prises

ETUMINE (Juvise)

clotiapine			
compr. (séc.)			
30 x 40 mg	R/b O		8,18 €
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]			
10 x 40 mg/4 ml	R/		14,32 €

10.2.1.4. Thioxanthène + antidépresseur

Cette association fixe a comme indication la dépression mais elle est souvent utilisée *off label* comme sédatif, ou proposée sans arguments en cas de plaintes somatiques sans explication médicale. Elle est à déconseiller. Le mélitracène (un antidépresseur tricyclique) est sous-dosé comme antidépresseur. Il faut tenir compte des effets indésirables (surtout de la sédation et des dystonies aiguës et tardives) et des interactions des deux composants.

DEANXIT (Lundbeck)

mélitracène (chlorhydrate) 10 mg
 flupentixol (dichlorhydrate) 0,5 mg
 compr. 30 R/ 6,22 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

10.2.2. BUTYROPHÉNONES ET DIPHÉNYLPIPÉRIDINES

Positionnement

– Voir 10.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir 10.2.

Contre-indications

– Voir 10.2.

Effets indésirables

– Voir 10.2.; ces médicaments entraînent moins de sédation et d'hypotension orthostatique que les phénothiazines; les effets extrapyramidaux sont fréquents.

Grossesse et allaitement, précautions particulières, administration et posologie

– Voir 10.2.

Interactions

– Voir 10.2.
 – L'halopéridol est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).
 – Le pimozide est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

10.2.2.1. Butyrophénonés

Brompéridol

Posol.
 - per os: 1 à 15 mg p.j. en 1 prise
 - préparation i.m. à lib. prolongée: 50 à 300 mg toutes les 4 semaines

IMPROMEN (Eumedica)

brompéridol
 gtts sol. 30 ml 2 mg/1 ml R/b O 8,81 €
 (1 ml = 20 gouttes = 2 mg)

Dropéridol

DEHYDROBENZPERIDOL (Prostrakan) 

dropéridol
 sol. inj. i.v. [amp.] 10 x 1,25 mg/2,5 ml U.H. [39 €]
 sol. inj. i.m. [amp.] 10 x 5 mg/2 ml R/ 55,67 €

Halopéridol

Posol.
 - per os: 1 à 10 mg p.j. en 2 prises; max. 5 mg p.j. chez les personnes âgées
 - préparation i.m. à lib. prolongée: 50 à 300 mg toutes les 4 semaines

HALDOL (Janssen-Cilag) 

halopéridol
 compr. (séc.) 25 x 5 mg R/b O 10,87 €
 gtts sol. 30 ml 2 mg/1 ml R/b O 7,41 €
 (1 ml = 20 gouttes = 2 mg)
 sol. inj. i.m. [amp.] 5 x 5 mg/1 ml R/b O 7,80 €
 halopéridol (décanoate)
 sol. inj. lib. prol. i.m. Decanoas [amp., 50 mg/1 ml] R/b O 11,49 €
 1 x 50 mg/1 ml R/b O 21,18 €
 sol. inj. lib. prol. i.m. Decanoas [amp.] 1 x 100 mg/1 ml R/b O 15,69 €

Pipampérone

Posol. 40 à 120 mg p.j. en 2 prises

DIPIPERON (Eumedica)

pipampérone (chlorhydrate)
 compr. (séc.) 20 x 40 mg R/b O 6,46 €
 60 x 40 mg R/b O 8,82 €
 gtts sol. 60 ml 40 mg/1 ml R/b O 8,52 €
 (1 ml = 20 gouttes = 40 mg)

10.2.2.2. Diphénylpipéridines

Fluspirilène

Posol. 1 à 10 mg par semaine

IMAP (Eumedica)

fluspirilène
 susp. inj. i.m. [flac.] 6 ml 2 mg/1 ml R/b O 16,09 €

Pimozide

Posol. 2 à 12 mg p.j. en 1 prise

ORAP (Eumedica)

pimozide
 compr. 75 x 1 mg R/b O 11,47 €
 compr. (séc.) Forte 20 x 4 mg R/b O 11,47 €

10.2.3. BENZAMIDES

Positionnement

– Voir 10.2.
 – Le sulpiride à faible dose est proposé dans le RCP, sans beaucoup d'arguments, dans les dépressions et l'anxiété, et est proposé sans arguments en cas de plaintes somatiques sans explication médicale (indication non reprise dans le RCP). A doses élevées, il peut

être utilisé dans la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques.

– L'amisulpride, apparenté au sulpiride, est utilisé dans la schizophrénie.

– Le tiapride est parfois utilisé, sans beaucoup de preuves, dans les états d'agitation psychomotrice lors d'un sevrage alcoolique et dans la chorée de Huntington.

– Le métoclopramide, une benzamide, n'exerce pas d'effet antipsychotique mais présente toutefois certains effets indésirables des antipsychotiques; il est repris avec les antiémétiques (voir 3.4.).

Indications (synthèse du RCP)

– Voir 10.2.

Contre-indications

– Voir 10.2.

– Tumeurs dépendantes de la prolactine.

Effets indésirables

– Voir 10.2.; surtout des effets extrapyramidaux et endocriniens (hyperprolactinémie avec gynécomastie et aménorrhée).

Grossesse et allaitement, précautions particulières, interactions, administration et posologie

– Voir 10.2.

Amisulpride

Posol. 50 à 800 mg p.j. en 1 à 2 prises

AMISULPRIDE EG (Eurogenerics)

amisulpride			
compr. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	10,87 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	14,59 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	29,45 €
150 x 100 mg	R/b	⊖	53,52 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	29,45 €
150 x 200 mg	R/b	⊖	99,77 €
compr. pellic. (séc.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	86,71 €
150 x 400 mg	R/b	⊖	167,94 €

SOLIAN (Sanofi Belgium)

amisulpride			
compr.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	10,77 €
compr. (séc.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	29,13 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	29,13 €
120 x 200 mg	R/b	⊖	85,61 €
compr. pellic. (séc.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	85,61 €
sol.			
60 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	29,13 €

SOLIAN (Impexeca)

amisulpride			
compr. (séc.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	28,62 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	28,62 €
120 x 200 mg	R/b	⊖	83,92 €
compr. pellic. (séc.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	83,93 €
(importation parallèle)			

Sulpiride

Posol. per os: 150 à 600 mg p.j. en 3 prises

DOGMATIL (Sanofi Belgium)

sulpiride			
compr. (séc. en 4)			
12 x 200 mg	R/b	⊖	10,21 €
gél.			
30 x 50 mg	R/		8,65 €
sol. inj. i.m. [amp.]			
6 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	7,14 €

SULPIRIDE EG (Eurogenerics)

sulpiride			
compr. (séc.)			
12 x 200 mg	R/b	⊖	7,36 €
36 x 200 mg	R/b	⊖	11,70 €

Tiapride

TIAPRIDAL (Sanofi Belgium)

tiapride (chlorhydrate)			
compr. sol. (séc.)			
20 x 100 mg	R/b!	○	9,86 €
60 x 100 mg	R/b!	○	17,30 €
gts sol.			
30 ml 150 mg/1 ml	R/b!	○	14,51 €
(1 ml = 30 gouttes = 150 mg)			
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]			
12 x 100 mg/2 ml	U.H.		[3 €]

10.2.4. ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Positionnement

– Voir 10.2.

– L'ariprazole, l'asénapine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole sont souvent appelés antipsychotiques «atypiques». L'amisulpride (voir 10.2.3.) est également souvent repris dans ce groupe. Les antipsychotiques atypiques ne forment pas un groupe homogène, ni en ce qui concerne leur profil pharmacologique, leur efficacité ou leurs effets indésirables.

– Etant donné ses effets indésirables hématologiques et cardiaques, la clozapine ne peut être utilisée que chez les patients qui ne répondent pas aux autres antipsychotiques et le traitement doit être instauré en milieu spécialisé et suivi de près.

– La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et présente le même rapport bénéfique/risque [voir *Folia de janvier 2015*].

– Le sertindole n'est pas un antipsychotique de premier choix étant donné le risque d'allongement de l'intervalle QT probablement plus prononcé qu'avec d'autres antipsychotiques (voir 10.2.).

– Certains antipsychotiques atypiques sont aussi utilisés, le plus souvent *off label*, en cas d'agitation et d'agressivité dans le cadre d'une démence (voir 10.2.). Il n'est pas prouvé qu'ils soient plus efficaces ou plus sûrs que les antipsychotiques classiques.

– Pour l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, les épisodes maniaques des troubles bipolaires sont également mentionnés comme indication dans le RCP (voir *Folia de février 2014*); pour l'asénapine, c'est la seule indication dans le RCP (voir 10.3.6.). L'aripiprazole est également utilisée comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences d'épisodes maniaques.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir 10.2.

Contre-indications

– Voir 10.2.

– Asénapine et sertindole: aussi insuffisance hépatique.

– Clozapine (**médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite**): également cardiopathie, neutropénie, agranulocytose, dépression médullaire, psychose alcoolique ou toxique, épilepsie non contrôlée.

– Olanzapine sous forme de préparation dépôt (mentionnée au niveau de la spécialité comme «à libération prolongée»): aussi cardiopathie ischémique, arythmies, hypotension.

Effets indésirables

– Voir 10.2.

– Effets indésirables métaboliques très fréquents: prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie; hyperglycémie survenant plus fréquemment avec la clozapine et l'olanzapine qu'avec les autres antipsychotiques, mais il n'est pas clair que cela conduise à une incidence accrue de diabète.

– Aripiprazole: rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, boulimie).

– Clozapine (**médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite**): de plus, agranulocytose, myocardite et cardiomyopathie; effets anticholinergiques (*Intro. 6.2.3.*).

– Olanzapine à libération prolongée: réaction après injection avec sédation (allant d'une sédation légère au coma),

délires, symptômes extrapyramidaux, discours incohérent, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsions. Une surveillance est recommandée pendant 3 heures après l'injection [voir *Folia novembre 2018*].

– Quétiapine: aussi colite ischémique.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.2.

Interactions

– Voir 10.2.

– Clozapine: risque accru de dépression médullaire en association à d'autres médicaments déprimant la moelle osseuse; risque accru d'hypotension orthostatique en cas de prise d'alcool.

– L'aripiprazole et le sertindole sont des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro. 6.3.*).

– La clozapine et l'olanzapine sont des substrats du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro. 6.3.*).

– La palipéridone est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro. 6.3.*).

– La quétiapine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro. 6.3.*).

– La rispéridone est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro. 6.3.*).

Précautions particulières

– Clozapine: contrôler régulièrement la formule sanguine (une fois par semaine en début de traitement) et l'ECG.

Aripiprazole

Posol.

- per os: 10 à 30 mg p.j. en 1 prise
- préparation i.m. à lib. prolongée: 400 mg une fois par mois

ABILIFY (Lundbeck)

aripiprazole		
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. Maintena		[2x flac.]
400 mg + 2 ml solv.	R/b! ☉	213,89 €

ABILIFY (Otsuka)

aripiprazole		
compr.		
28 x 10 mg	R/b ☉	60,08 €
98 x 10 mg	R/b ☉	153,25 €
28 x 15 mg	R/b ☉	60,08 €
98 x 15 mg	R/b ☉	153,25 €
28 x 30 mg	R/b ☉	69,23 €
sirop sol.		
150 ml 1 mg/1 ml	R/	99,24 €
sol. inj. i.m. [flac.]		
1 x 9,75 mg/1,3 ml	R/b ☉	7,52 €

ABILIFY (PI-Pharma)

aripiprazole		
compr.		
98 x 15 mg	R/b ☉	153,25 €
(distribution parallèle)		

ARIPIPRAZOLE EG (Eurogenerics) ▽

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	60,07 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	153,23 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	60,07 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	153,23 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	69,21 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	177,78 €

ARIPIPRAZOLE EG (PI-Pharma)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	60,07 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	153,23 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	60,07 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	153,23 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	69,21 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	177,78 €

(importation parallèle)

ARIPIPRAZOLE SANDOZ (Sandoz) ▽

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	60,07 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	153,23 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	60,07 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	153,23 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	69,21 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	177,79 €

ARIPIPRAZOLE TEVA (Teva) ▽

aripiprazole			
compr. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	59,99 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	152,31 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	59,99 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	152,31 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	177,42 €

ARIPIPRAZOL KRKA (KRKA)

aripiprazole			
compr.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	60,09 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	153,25 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	60,09 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	153,25 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	69,24 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	177,79 €

ARIPIPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

aripiprazole			
compr. orodisp.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	60,09 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	155,45 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	60,09 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	153,27 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	69,24 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	177,79 €

Asénapine

Posol. épisodes maniaques dans les troubles bipolaires: 10 à 20 mg p.j. en 2 prises

SYCREST (Lundbeck)

asénapine (maléate)			
compr. subling.			
60 x 5 mg	R/b	○	98,04 €
60 x 10 mg	R/b	○	98,04 €

Clozapine

CLOZAPINE SANDOZ (Sandoz) Ⓜ

clozapine			
compr. (séc.)			
30 x 25 mg	R/b	⊖	5,98 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	8,14 €
compr. (séc. en 4)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,13 €

LEPONEX (Mylan EPD) Ⓜ

clozapine			
compr. (séc.)			
30 x 25 mg	R/b	○	7,20 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,72 €

Olanzapine

Posol.

- per os: 5 à 20 mg p.j. en 1 prise
- préparation i.m. à lib. prolongée: 150 à 300 mg toutes les 2 semaines ou 300 à 405 mg toutes les 4 semaines

OLANZAPINE APOTEX (Apotex) Ⓜ

olanzapine			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,59 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	39,06 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	27,54 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,51 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,02 €
compr. orodisp.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,59 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	39,06 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,51 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,02 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	87,48 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	215,21 €

OLANZAPINE EG (Eurogenerics) Ⓜ

olanzapine			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	20,55 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	43,23 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	40,51 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	32,31 €
98 x 7,5 mg	R/b	⊖	112,68 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	28,65 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	91,98 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	49,43 €
compr. orodisp. Instant			
28 x 5 mg	R/b	⊖	20,55 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	43,23 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	40,51 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	28,65 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	91,99 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	49,43 €

OLANZAPINE SANDOZ (Sandoz) Ⓜ

olanzapine			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	20,55 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	43,21 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	40,51 €
compr. pellic.			
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	32,31 €
98 x 7,5 mg	R/b	⊖	112,67 €
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	28,65 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	91,97 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	49,43 €
compr. orodisp.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	20,55 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	43,21 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	40,51 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	28,65 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	86,25 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	49,43 €

OLANZAPINE SANDOZ (Impexeco) 

olanzapine		
compr. pellic. (séc.)		
56 x 5 mg	R/b ⊖	43,21 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	40,47 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	91,97 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	49,39 €
compr. orodisp.		
56 x 5 mg	R/b ⊖	43,21 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	40,47 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	86,25 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	49,39 €
(importation parallèle)		

OLANZAPINE TEVA (Teva) 

olanzapine		
compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/b ⊖	19,68 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	39,15 €
56 x 7,5 mg	R/b ⊖	27,59 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	27,59 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	47,10 €

ZYPADHERA (Eli Lilly) ▽ 

olanzapine (pamoate)		
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. [2x flac.]		
1 x 210 mg + 3 ml solv.	R/b! ⊖	133,08 €
1 x 300 mg + 3 ml solv.	R/b! ⊖	190,11 €
1 x 405 mg + 3 ml solv.	R/b! ⊖	256,94 €

ZYPREXA (Eli Lilly) 

olanzapine		
compr. enr.		
28 x 5 mg	R/	28,97 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	44,72 €
56 x 7,5 mg	R/b ⊖	35,59 €
28 x 10 mg	R/	47,75 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	50,95 €
compr. orodisp. Velotab		
28 x 5 mg	R/	28,97 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	44,72 €
28 x 10 mg	R/	47,75 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	50,95 €
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]		
1 x 10 mg	R/	26,10 €

ZYPREXA (Pi-Pharma) 

olanzapine		
compr. enr.		
28 x 5 mg	R/b ⊖	25,58 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	44,72 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	33,67 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	50,95 €
compr. orodisp. Velotab		
28 x 5 mg	R/b ⊖	25,58 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	44,72 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	33,67 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	50,95 €
(distribution parallèle)		

Palipéridone

Posol.
- per os: 3 à 12 mg p.j. en 1 prise
- préparation i.m. à lib. prolongée: 25 à 150 mg une fois par mois ou 175 à 525 mg tous les 3 mois

INVEGA (Janssen-Cilag) 

palipéridone		
compr. lib. prol.		
28 x 3 mg	R/b ⊖	103,16 €
56 x 3 mg	R/b ⊖	197,08 €
28 x 6 mg	R/b ⊖	110,82 €
56 x 6 mg	R/b ⊖	212,36 €
28 x 9 mg	R/b ⊖	110,82 €
56 x 9 mg	R/b ⊖	212,36 €

PALIPERIDONE TEVA (Teva) 

palipéridone		
compr. lib. prol.		
28 x 3 mg	R/b ⊖	51,18 €
56 x 3 mg	R/b ⊖	95,00 €
112 x 3 mg	R/b ⊖	146,44 €
28 x 6 mg	R/b ⊖	54,82 €
56 x 6 mg	R/b ⊖	101,97 €
112 x 6 mg	R/b ⊖	157,61 €
28 x 9 mg	R/b ⊖	54,82 €
56 x 9 mg	R/b ⊖	101,97 €
112 x 9 mg	R/b ⊖	157,61 €

PALIPERIDON KRKA (KRKA) 

palipéridone		
compr. lib. prol.		
28 x 3 mg	R/b ⊖	51,18 €
56 x 3 mg	R/b ⊖	95,00 €
28 x 6 mg	R/b ⊖	54,82 €
56 x 6 mg	R/b ⊖	101,97 €
28 x 9 mg	R/b ⊖	54,82 €
56 x 9 mg	R/b ⊖	101,97 €

PALIPERIDON SANDOZ (Sandoz) 

palipéridone		
compr. lib. prol.		
56 x 3 mg	R/b ⊖	95,00 €
56 x 6 mg	R/b ⊖	101,97 €
56 x 9 mg	R/b ⊖	101,97 €

TREVICTA (Janssen-Cilag) 

palipéridone (palmitate)		
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie]		
1 x 175 mg/0,875 ml	R/b! ⊖	688,33 €
1 x 263 mg/1,315 ml	R/b! ⊖	909,65 €
1 x 350 mg/1,75 ml	R/b! ⊖	1.093,22 €
1 x 525 mg/2,625 ml	R/b! ⊖	1.588,76 €

XEPLION (Janssen-Cilag) 

palipéridone (palmitate)		
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie]		
1 x 25 mg/0,25 ml	R/b! ⊖	127,93 €
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b! ⊖	239,13 €
1 x 75 mg/0,75 ml	R/b! ⊖	314,06 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ⊖	376,19 €
1 x 150 mg/1,5 ml	R/b! ⊖	543,95 €

phase I		
palipéridone (palmitate) 150 mg/1,5 ml		
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie] (1)		
phase II		
palipéridone (palmitate) 100 mg/1 ml		
susp. inj. lib. prol. i.m. [ser. préremplie] (1)		
2 (1+1)	R/b! ⊖	910,89 €

Quétiapine

Posol. 200 à 800 mg p.j. en 2 prises (en 1 prise pour lib. prolongée)

QUETIAPIN ACTAVIS (Aurobindo)

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
60 x 100 mg	R/b ⊖	32,63 €

QUETIAPINE APOTEX (Apotex)

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
60 x 100 mg	R/b ⊖	32,63 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	36,64 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	68,21 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	100,17 €

QUETIAPINE EG (Eurogenerics) ▾

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
100 x 25 mg	R/b ⊖	16,73 €
compr. pellic. (séc.)		
30 x 100 mg	R/b ⊖	18,54 €
180 x 100 mg	R/b ⊖	70,13 €
compr. pellic.		
60 x 200 mg	R/b ⊖	36,70 €
180 x 200 mg	R/b ⊖	160,00 €
compr. pellic. (séc.)		
60 x 300 mg	R/b ⊖	36,70 €
180 x 300 mg	R/b ⊖	229,73 €
compr. lib. prol. Retard		
10 x 50 mg	R/b ⊖	11,53 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,09 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	36,23 €
120 x 200 mg	R/b ⊖	90,66 €
120 x 300 mg	R/b ⊖	131,36 €
120 x 400 mg	R/b ⊖	172,04 €

QUETIAPINE KRKA (KRKA) ▾

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
30 x 25 mg	R/b ⊖	7,52 €
60 x 25 mg	R/b ⊖	12,01 €
100 x 25 mg	R/b ⊖	16,73 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	18,54 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	32,63 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	38,47 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	18,24 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	36,70 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	76,30 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	36,70 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	101,26 €
compr. lib. prol.		
10 x 50 mg	R/b ⊖	11,53 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,02 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	36,23 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	54,25 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	77,08 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	77,98 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	110,99 €

QUETIAPINE MYLAN (Mylan) ▾

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
6 x 25 mg	R/b ⊖	5,55 €
60 x 25 mg	R/b ⊖	12,01 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	32,70 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	41,85 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	38,24 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	76,39 €
compr. pellic. (séc.)		
60 x 300 mg	R/b ⊖	38,24 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	104,79 €

QUETIAPINE TEVA (Teva) ▾

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
6 x 25 mg	R/b ⊖	5,45 €
60 x 25 mg	R/b ⊖	12,01 €
100 x 25 mg	R/b ⊖	15,42 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	38,47 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	68,56 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	101,26 €
compr. lib. prol. Retard		
10 x 50 mg	R/b ⊖	11,53 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,09 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	36,23 €
100 x 50 mg	R/b ⊖	56,02 €
100 x 150 mg	R/b ⊖	59,52 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	77,10 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	111,00 €
100 x 400 mg	R/b ⊖	144,92 €

QUETIAPIN SANDOZ (Sandoz) ▾

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
10 x 25 mg	R/b ⊖	5,89 €
60 x 25 mg	R/b ⊖	12,01 €
100 x 25 mg	R/b ⊖	15,42 €
compr. pellic. (séc. en 4)		
30 x 100 mg	R/b ⊖	19,48 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	32,68 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	41,72 €
180 x 100 mg	R/b ⊖	70,13 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	18,26 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	38,24 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	76,39 €
180 x 200 mg	R/b ⊖	146,73 €
compr. pellic. (séc.)		
30 x 300 mg	R/b ⊖	18,26 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	38,24 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	104,79 €
180 x 300 mg	R/b ⊖	215,46 €
compr. lib. prol. Retard		
10 x 50 mg	R/b ⊖	11,53 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,02 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	36,23 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	54,25 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	77,08 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	77,98 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	110,99 €
60 x 400 mg	R/b ⊖	90,65 €
100 x 400 mg	R/b ⊖	144,91 €

SEROQUEL (AstraZeneca) ▾

quétiapine (fumarate)		
compr. pellic.		
6 x 25 mg	R/	6,35 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	19,53 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	33,03 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	41,86 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	37,92 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	76,39 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	37,92 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	104,79 €
compr. lib. prol. XR		
10 x 50 mg	R/b ⊖	14,39 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,09 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	77,10 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	111,00 €
100 x 400 mg	R/b ⊖	144,92 €

Rispéridone*Posol.*

- *per os*: troubles du comportement chez les personnes âgées atteintes de démence: 0,25 à 2 mg en 1 à 2 prises; autres indications: 2 à 6 mg p.j. en 1 à 2 prises

- *préparation i.m. à lib. prolongée*: 25 à 50 mg toutes les 2 semaines

RISPERDAL (Janssen-Cilag) 

rispéridone	
compr. pellic. (séc.)	
6 x 1 mg	R/b Θ 6,58 €
20 x 1 mg	R/b Θ 10,89 €
60 x 1 mg	R/b Θ 21,58 €
100 x 1 mg	R/b Θ 27,56 €
20 x 2 mg	R/b Θ 17,33 €
60 x 2 mg	R/b Θ 36,67 €
100 x 2 mg	R/b Θ 46,89 €
20 x 3 mg	R/b Θ 23,27 €
60 x 3 mg	R/b Θ 51,73 €
100 x 3 mg	R/b Θ 65,09 €
60 x 4 mg	R/b Θ 66,79 €
60 x 6 mg	R/b Θ 96,06 €
sol.	
30 ml 1 mg/1 ml	R/b Θ 14,12 €
100 ml 1 mg/1 ml	R/b Θ 31,64 €
susp. inj. lib. prol. (pdr + solv.) i.m. Consta	
[flac. + ser. préremplie]	
1 x 25 mg + 2 ml solv.	R/b! Θ 82,90 €
1 x 37,5 mg + 2 ml solv.	R/b! Θ 108,68 €
1 x 50 mg + 2 ml solv.	R/b! Θ 127,10 €

RISPERDAL (PI-Pharma) 

rispéridone	
compr. pellic. (séc.)	
60 x 1 mg	R/b Θ 21,58 €
100 x 1 mg	R/b Θ 27,56 €
60 x 2 mg	R/b Θ 36,67 €
100 x 2 mg	R/b Θ 46,85 €
60 x 3 mg	R/b Θ 51,73 €
100 x 3 mg	R/b Θ 65,04 €
sol.	
100 ml 1 mg/1 ml	R/b Θ 31,64 €
(importation parallèle)	

RISPERIDONE EG (Eurogenerics) 

rispéridone	
compr. pellic. (séc.)	
6 x 1 mg	R/b Θ 6,51 €
60 x 1 mg	R/b Θ 21,57 €
100 x 1 mg	R/b Θ 27,55 €
20 x 2 mg	R/b Θ 17,32 €
60 x 2 mg	R/b Θ 36,65 €
100 x 2 mg	R/b Θ 46,35 €
60 x 3 mg	R/b Θ 51,72 €
100 x 3 mg	R/b Θ 63,05 €
60 x 4 mg	R/b Θ 66,78 €
100 x 4 mg	R/b Θ 105,66 €
100 x 6 mg	R/b Θ 153,90 €
sol.	
30 ml 1 mg/1 ml	R/b Θ 14,12 €
100 ml 1 mg/1 ml	R/b Θ 31,63 €

RISPERIDONE TEVA (Teva) 

rispéridone	
compr. pellic. (séc.)	
100 x 1 mg	R/b Θ 23,82 €
100 x 2 mg	R/b Θ 42,82 €
100 x 3 mg	R/b Θ 61,87 €

RISPERIDON SANDOZ (Sandoz) 

rispéridone	
compr. pellic. (séc.)	
6 x 1 mg	R/b Θ 6,43 €
60 x 1 mg	R/b Θ 20,49 €
100 x 1 mg	R/b Θ 27,56 €
20 x 2 mg	R/b Θ 17,31 €
60 x 2 mg	R/b Θ 36,64 €
100 x 2 mg	R/b Θ 46,32 €
60 x 3 mg	R/b Θ 51,71 €
100 x 3 mg	R/b Θ 63,03 €
60 x 4 mg	R/b Θ 66,78 €
100 x 4 mg	R/b Θ 105,67 €
compr. pellic. (séc. en 3)	
100 x 6 mg	R/b Θ 161,12 €
compr. orodisp.	
28 x 1 mg	R/b Θ 14,79 €
28 x 2 mg	R/b Θ 24,65 €
98 x 2 mg	R/b Θ 46,08 €
sol.	
100 ml 1 mg/1 ml	R/b Θ 31,32 €

Sertindole**SERDOLECT (Lundbeck)**

sertindole	
compr. pellic.	
30 x 4 mg	R/b! Θ 34,61 €
28 x 16 mg	R/b! Θ 109,89 €

10.3. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont subdivisés en fonction de leur structure chimique et/ou de leur mode d'action. La sélectivité de leur mécanisme d'action n'est cependant jamais complète. Ces médicaments ont souvent également d'autres indications que la dépression.

Dans ce chapitre, on utilise la classification suivante.

- Les inhibiteurs de recapture sélectifs.
 - Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).
 - Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline.
- Les inhibiteurs de recapture non sélectifs.
 - Les antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés.
 - Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
 - Les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.
- Les inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO).
- Les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs.
- Le millepertuis.
- Les médicaments des troubles bipolaires.

Positionnement

- Dépression

• Voir *Folia de mars 2006* et *Folia de juillet 2018*

• Il est important de distinguer les formes de dépression sévères des formes moins sévères (questionner sur les symptômes vitaux, évaluation de la joie de vivre et du risque suicidaire). Il est également important de reconnaître la dépression dans le cadre de troubles bipolaires et d'exclure une dépression psychotique.

• Prendre en charge un patient dépressif ne signifie pas prescrire systématiquement un antidépresseur.

• En cas de dépression légère (ou modérée), le choix se porte sur des mesures générales non médicamenteuses et un soutien psychologique.

• En cas de dépression (modérée à) sévère, il est recommandé de traiter avec un antidépresseur associé à une psychothérapie. Lorsque cette combinaison n'est pas possible, le choix peut se faire, en concertation avec le patient, entre une psychothérapie et un traitement médicamenteux. Ces deux approches paraissent aussi efficaces à court terme et à long terme, mais combiner les deux approches permet de diminuer le nombre de récives en cas de dépression sévère.

• Dès le début du traitement, il est important de prêter attention aux problèmes éventuels liés à l'arrêt du traitement.

• L'effet bénéfique des antidépresseurs ne se manifeste parfois qu'après deux à six semaines, mais la plupart des patients présentent déjà une amélioration dans les premières semaines. Une réponse positive au traitement dans les deux premières semaines est un bon facteur prédictif du succès du traitement antidépresseur.

• Si la réponse est bonne, il est recommandé de poursuivre le traitement avec des antidépresseurs pendant au moins 6 mois après la stabilisation pour éviter une récive.

• De nombreuses études négatives concernant les antidépresseurs n'ont pas été publiées, ce qui rend difficile l'évaluation de leur valeur réelle.

• Il n'est pas clair dans quelle mesure les différences de mécanisme d'action des antidépresseurs donnent lieu à des avantages ou des inconvénients cliniquement significatifs. Il n'est par exemple pas prouvé que, dans la dépression, l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (ATC) diffère de celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le choix sera déterminé essentiellement par la comorbidité, les traitements antidépresseurs antérieurs, les contre-indications, les effets indésirables, les interactions avec d'autres médicaments, le coût du traitement et la préférence du patient.

• Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité d'aucun antidépresseur n'a été prouvée de manière convaincante; par contre, un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilation a été constaté surtout lors de l'instauration du traitement [voir *Folia de novembre 2015*]. La plupart des données sur l'usage d'antidé-

presseurs chez les enfants et les adolescents concernent la fluoxétine pour laquelle cette indication figure dans le RCP.

- Certains données indiquent que les ISRS augmentent le risque d'idées suicidaires chez les adultes dépressifs, surtout lors de l'instauration du traitement, et ce risque ne peut probablement être exclu pour aucun antidépresseur. D'autre part, les tendances suicidaires dans le cadre d'une dépression sont une indication pour l'usage d'antidépresseurs et ces médicaments diminuent à long terme les pensées suicidaires. En cas de surdosage, les ATC, plus que les autres antidépresseurs, sont potentiellement fatals et contre-indiqués en cas de risque important de suicide.
 - Dans le cas de troubles bipolaires, la place des antidépresseurs dans la phase dépressive est controversée (voir 10.3.6.). Dans le cadre de troubles bipolaires, la dépression doit être traitée en milieu spécialisé étant donné le risque de provoquer un épisode maniaque lors de l'instauration de l'antidépresseur. Ce risque semble plus élevé lorsque l'on utilise des antidépresseurs tricycliques et des SRNI.
 - Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer souffrant de dépression, l'efficacité des antidépresseurs n'a pas été suffisamment démontrée. Il convient de bien distinguer un syndrome démentiel d'un syndrome dépressif.
 - En cas de dépression dans le cadre de la maladie de Parkinson, la place des antidépresseurs n'est pas claire en raison de l'absence d'études contrôlées suffisantes. Il existe peu de données positives sur les ATC, les ISRS et les SRNI.
 - Le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine n'est pas clair: l'efficacité n'a pas été prouvée de manière convaincante et des effets indésirables graves peuvent survenir.
 - Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est utilisé dans les troubles dépressifs, mais les données concernant son efficacité dans la dépression ne sont pas univoques.
 - Les inhibiteurs des monoamine oxydases et les SRNI peuvent avoir une place chez certains patients en cas de réponse insuffisante aux ATC ou aux ISRS mais ne sont pas considérés comme choix de première ligne.
 - En cas de dépression accompagnée d'anxiété ou d'agitation, il peut être utile dans des cas exceptionnels d'associer une benzodiazépine pendant une courte période.
 - Les antipsychotiques n'ont pas leur place dans le traitement de la dépression en première ligne.
- *Autres domaines d'utilisation (pas toujours mentionnés dans le RCP)*
- Troubles obsessionnels compulsifs: les ISRS et la clomipramine ont prouvé leur efficacité.
 - Trouble panique et anxiété généralisée (formes sévères): l'efficacité tant des ATC et apparentés que des ISRS et de la venlafaxine a été démontrée.
 - Phobie sociale (formes sévères): l'efficacité des ISRS, de la mirtazapine, de la venlafaxine et des inhibiteurs réversibles de la MAO-A a été démontrée.
 - Stress post-traumatique: un effet positif a été constaté avec certains ISRS, mais l'approche psychothérapeutique est mieux étudiée et reste à préférer.
 - Prévention de la migraine: amitriptyline (voir 10.9.2.).
 - Douleurs neuropathiques et autres douleurs chroniques: on utilise surtout les ATC (amitriptyline) et la duloxétine (voir 8.1.).
 - Pour faciliter l'arrêt du tabagisme, on utilise la bupropione (syn. amfébutamone) et la nortriptyline (voir 10.5.2.).
 - Syndrome prémenstruel sévère et plaintes liées à la ménopause: les ISRS pourraient avoir un effet favorable.
 - Incontinence d'effort chez la femme: on utilise parfois la duloxétine sans effet convaincant (voir 7.1.).
 - Enurésie nocturne: l'imipramine, l'amitriptyline et leurs dérivés sont encore exceptionnellement utilisés, mais seulement après échec des autres mesures [voir *Folia mai 2005*].
 - Troubles du sommeil sans dépression avérée: l'utilisation d'antidépresseurs (p.ex. la trazodone) n'est pas étayée et dès lors pas conseillée.

Effets indésirables

- Les effets indésirables spécifiques aux sous-classes sont discutés dans les rubriques qui les concernent.
- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme).
- Tremblements et sudation exagérée.

– Manifestations de sevrage avec p.ex. des symptômes grippaux, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de l'équilibre, des troubles extrapyramidaux, des symptômes psychiques et des troubles du sommeil, surtout en cas d'arrêt brutal ou de diminution trop rapide des antidépresseurs. De tels symptômes surviennent le plus fréquemment avec des doses élevées, en cas d'utilisation prolongée et lors de l'arrêt de produits à courte demi-vie telles la paroxétine, la duloxétine et la venlafaxine. Ces manifestations peuvent survenir malgré le fait que les antidépresseurs ne provoquent pas de dépendance.

– Effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*), surtout avec les ATC et apparentés, et la paroxétine.

– Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC, les ISRS et la bupropion (*voir Intro.6.2.8.*).

– Déclenchement d'un épisode maniaque chez les patients atteints d'un trouble bipolaire, le risque étant plus élevé avec les ATC et la venlafaxine qu'avec les ISRS.

– Hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, surtout chez les personnes âgées (plus fréquent avec les ISRS et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, *voir Folia de juin 2016*).

– Risque accru d'agressivité et de pensées suicidaires, surtout lors de l'instauration du traitement: celui-ci ne peut être exclu pour aucun antidépresseur, mais il est surtout décrit avec les ISRS (*voir la rubrique «Positionnement»*).

– **En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque létal plus élevé que les autres antidépresseurs.**

Grossesse et allaitement

– *Voir Folia de mai 2006.*

– Le fait de ne pas traiter des symptômes dépressifs sévères pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant; **il convient cependant d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse.**

– **Un effet tératogène ne peut être exclu avec aucun antidépresseur. Avec la paroxétine et la clomipramine, il existe des suspicions d'un risque de malformations cardiaques majeures chez le fœtus.**

– Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation peu de temps avant l'accouchement:

- problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire en cas d'utilisation par la mère d'ISRS et de quelques autres antidépresseurs (p.ex. venlafaxine, mirtazapine);
- effets anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, troubles du rythme cardiaque, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire) en cas d'utilisation par la mère d'antidépresseurs ayant des propriétés anticholinergiques.

Interactions

– Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).

– Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, surtout avec les inhibiteurs des MAO (sélectifs ou non) et les ISRS, mais aussi avec certains ATC (p.ex. l'amitriptyline, la clomipramine, l'imipramine), la duloxétine, le millepertuis, le lithium, la trazodone, la venlafaxine (*voir Intro.6.2.4.*).

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (*voir Intro.6.2.3.*).

– Sédation exagérée en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trazodone), avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des médicaments qui ont aussi un tel effet, tels les thiazides et les diurétiques de l'anse, les AINS, la carbamazépine.

– **Effets indésirables graves (crises hypertensives et hyperpyrétiqes pouvant être fatales), en cas d'association d'inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs) à d'autres antidépresseurs.** D'autres antidépresseurs ne peuvent dès lors pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un inhibiteur des MAO. De même, les inhibiteurs des MAO ne peuvent pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un autre antidépresseur; en cas d'arrêt de la

fluoxétine, il est préférable d'attendre 5 semaines (étant donné que la norfluoxétine, le métabolite actif de la fluoxétine, a une durée de demi-vie de plus de 7 jours).

Administration et posologie

- La posologie doit être déterminée individuellement.
- Dans la dépression, il est recommandé de débiter avec une faible dose, et si nécessaire, de l'augmenter après quelques semaines en fonction de l'efficacité et des effets indésirables.
- En ce qui concerne la meilleure façon d'administrer la dose journalière des antidépresseurs, en une prise le soir ou en plusieurs prises journalières, il n'existe pratiquement pas de données. L'administration le soir est souvent préférable pour éviter un effet sédatif gênant pendant la journée avec l'amitriptyline, l'imipramine, la fluvoxamine, la maprotiline, la miansérine, la mirtazapine et la trazodone. En revanche, les antidépresseurs non sédatifs sont administrés de préférence en journée vu qu'ils peuvent provoquer une insomnie.
- Après disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 6 mois après un premier épisode. En cas de dépression sévère et récidivante, un traitement d'entretien de plusieurs années est parfois proposé.
- Il est préférable d'arrêter progressivement le traitement sur une période d'au moins 4 semaines. Lors de l'arrêt de produits à courte demi-vie tels que la paroxétine, la duloxétine et la venlafaxine, une période plus longue doit être prévue. En cas de symptômes de sevrage graves, il peut être nécessaire de reprendre à nouveau l'antidépresseur ou d'augmenter à nouveau la dose, avec plus tard un schéma d'arrêt progressif plus lent.
- Lors du passage d'un antidépresseur à un autre, il faut tenir compte de la demi-vie des deux médicaments ; ceci exige un suivi strict dans le cadre de la survenue de symptômes de sevrage.
- En cas d'administration parentérale d'un antidépresseur, l'effet thérapeutique n'apparaît pas plus rapidement que lors de l'administration par voie orale.
- Pour les médicaments repris ci-dessous, la posologie mentionnée est celle pour la dépression, sur base du RCP. Il s'agit de la posologie la plus couramment utilisée en première ligne. La dose initiale («start») et la dose journalière maximale sont mentionnées entre parenthèses.
- Dans les RCP, une plus faible dose journalière est généralement mentionnée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique, et pour les personnes âgées. Voir RCP à ce sujet.

10.3.1. INHIBITEURS DE RECAPTURE SÉLECTIFS

Ces médicaments inhibent sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS) ou de la noradrénaline (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline).

10.3.1.1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Positionnement

- Voir 10.3.
- Il n'existe actuellement pas d'arguments basés sur des preuves d'efficacité pour privilégier une molécule en particulier parmi les ISRS disponibles.
- La dapoxétine, un ISRS utilisé dans le traitement de l'éjaculation précoce, est reprise en 7.4.

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

– Citalopram et escitalopram: autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée ...): fréquent.
- Effets indésirables centraux (céphalées, insomnie, vertiges, agitation, sédation, ...): fréquent.
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.
- Syndrome sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).
- Manifestations extrapyramidales telles que des tremblements.
- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal [voir Folia avril 2005].
- Paroxétine: aussi effets anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).
- Citalopram et escitalopram: aussi allongement de l'intervalle QT, avec

risques de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

– Suspicion d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né.

– Surtout avec la paroxétine: suspicion d'un risque de malformations cardiaques majeures chez le fœtus.

Interactions

– Voir 10.3.

– Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments anti-thrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

– Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques.

– Risque accru des effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques.

– Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).

– Paroxétine: aussi risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des effets anticholinergiques.

– Citalopram et escitalopram: aussi risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments avec un risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– Les ISRS sont des substrats et des inhibiteurs des isoenzymes CYP (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.); ils diffèrent entre eux quant à leur effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP, mais la signification clinique de certaines de ces interactions n'est pas claire.

- Le citalopram et l'escitalopram sont des substrats du CYP2C19 et des inhibiteurs du CYP2D6.

- La fluoxétine est un substrat du CYP2D6 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.

- La fluvoxamine est un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 et du CYP3A4.

- La paroxétine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6.

- La sertraline est un inhibiteur du CYP2D6.

Administration et posologie

– Voir 10.3.

Citalopram

Posol. dépression: 20 mg p.j. (départ 20 mg, dose journalière max. 40 mg, 20 mg chez les personnes âgées) en 1 prise

CIPRAMIL (Lundbeck)

citalopram (bromhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/b ⊙	16,89 €

citalopram (chlorhydrate)		
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]		
10 x 40 mg/1 ml	R/	91,36 €

CIPRAMIL (Impexco)

citalopram (bromhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/b ⊙	14,34 €
(importation parallèle)		

CITALOPRAM EG (Eurogenerics)

citalopram (bromhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/b ⊕	13,93 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	17,83 €
98 x 20 mg	R/b ⊕	32,55 €

CITALOPRAM EG (PI-Pharma)

citalopram (bromhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/b ⊕	13,93 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	17,83 €
98 x 20 mg	R/b ⊕	32,55 €
(importation parallèle)		

CITALOPRAM MYLAN (Mylan)

citalopram (bromhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
60 x 20 mg	R/b ⊕	18,79 €

CITALOPRAM-RATIOPHARM (Teva)

citalopram (bromhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
56 x 20 mg	R/b ⊕	17,84 €
100 x 20 mg	R/b ⊕	33,07 €

CITALOPRAM SANDOZ (Sandoz)

citalopram (bromhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
28 x 20 mg	R/b ⊕	13,53 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	17,84 €
100 x 20 mg	R/b ⊕	33,07 €
28 x 30 mg	R/b ⊕	21,39 €
56 x 30 mg	R/b ⊕	32,96 €
100 x 30 mg	R/b ⊕	54,25 €
28 x 40 mg	R/b ⊕	26,39 €
56 x 40 mg	R/b ⊕	38,97 €
100 x 40 mg	R/b ⊕	34,38 €

CITALOPRAM TEVA (Teva)

citalopram (bromhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,53 €
98 x 20 mg	R/b ⊕	28,67 €
100 x 40 mg	R/b ⊕	29,12 €

Escitalopram

Posol. dépression: 10 mg p.j. (départ 10 mg, dose journalière max. 20 mg, 10 mg chez les personnes âgées) en 1 prise

ESCIDIVULE (SMB)

escitalopram (oxalate)			
compr. enr. (séc.)			
30 x 10 mg	R/b	⊖	11,93 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	25,09 €
30 x 20 mg	R/b	⊖	11,93 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	25,09 €

ESCITALOPRAM APOTEX (Apotex)

escitalopram (oxalate)			
compr. orodisp.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	11,16 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	24,83 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	11,16 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	24,83 €

ESCITALOPRAM EG (Eurogenerics)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	11,50 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	13,10 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	23,77 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	11,50 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	23,77 €

ESCITALOPRAM MYLAN (Mylan)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 10 mg	R/b	⊖	12,00 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	24,12 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	11,54 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	24,71 €

ESCITALOPRAM SANDOZ (Sandoz)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,10 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	13,44 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	20,13 €
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	11,46 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	13,56 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	23,68 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	13,56 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	23,68 €

ESCITALOPRAM SANDOZ (Impexeco)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b	⊖	13,56 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	23,68 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	13,56 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	23,68 €
(importation parallèle)			

ESCITALOPRAM TEVA (Teva)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,07 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	20,12 €
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	11,18 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	12,69 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	22,95 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	11,18 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	22,95 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	11,18 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	22,95 €

SIPRALEXA (Lundbeck)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	14,42 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	16,92 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	29,73 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,42 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	29,73 €

SIPRALEXA (Impexeco)

escitalopram (oxalate)			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	14,42 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	16,92 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	29,73 €
(importation parallèle)			

Fluoxétine

Posol. dépression: 20 mg p.j. (départ 20 mg, dose journalière max. 60 mg) en 1 à 3 prises

FLUOXETINE APOTEX (Apotex)

fluoxétine (chlorhydrate)			
gél.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	8,87 €
84 x 20 mg	R/b	⊖	16,46 €

FLUOXETINE EG (Eurogenerics)

fluoxétine (chlorhydrate)			
gél.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	9,40 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	24,42 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	19,94 €

FLUOXETINE EG (PI-Pharma)

fluoxétine (chlorhydrate)			
gél.			
98 x 20 mg	R/b	⊖	19,94 €
(importation parallèle)			

FLUOXETINE MYLAN (Mylan)

fluoxétine (chlorhydrate)			
gél.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	8,93 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	26,60 €

FLUOXONE (SMB)

fluoxétine (chlorhydrate)			
compr. enr. (séc.) Divule			
30 x 20 mg	R/b	⊖	9,74 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	20,24 €

FONTEX (Eli Lilly)

fluoxétine (chlorhydrate)			
gél.			
28 x 20 mg	R/		25,83 €

PROZAC (Eli Lilly)

fluoxétine (chlorhydrate)			
gél.			
28 x 20 mg	R/		25,83 €
compr. disp. (séc.)			
28 x 20 mg	R/		25,83 €

Fluvoxamine

Posol. dépression: 100 mg p.j. (départ 50 mg, dose journalière max. 300 mg) en 1 à 3 prises

FLUXYFRAL (Mylan EPD) 

fluvoxamine, maléate			
compr. pellic. (séc.)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	17,15 €

FLUVOXAMINE EG (Eurogenerics) 

fluvoxamine, maléate compr. pellic. (séc.)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,42 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,82 €

Paroxétine

Posol. dépression: 20 mg p.j. (départ 20 mg, dose journalière max. 50 mg, 40 mg chez les personnes âgées) en 1 prise

PAROXETINE APOTEX (Apotex) 

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,02 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	18,02 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,10 €

PAROXETINE EG (Eurogenerics) 

paroxétine (mésilate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,23 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	18,76 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	30,48 €

paroxétine (chlorhydrate) compr. (séc.)			
28 x 30 mg	R/b	⊖	18,97 €
56 x 30 mg	R/b	⊖	28,68 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	23,66 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	61,45 €

PAROXETINE MYLAN (Mylan) 

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,42 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	18,76 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	30,96 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	18,69 €
56 x 30 mg	R/b	⊖	26,54 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	44,80 €

PAROXETINE SANDOZ (Sandoz) 

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,13 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	19,75 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,69 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	30,96 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	18,96 €
60 x 30 mg	R/b	⊖	30,26 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	42,75 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	24,72 €
60 x 40 mg	R/b	⊖	45,54 €
100 x 40 mg	R/b	⊖	62,56 €

PAROXETINE SANDOZ (Impexco) 

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
60 x 20 mg	R/b	⊖	19,75 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	30,96 €
60 x 30 mg	R/b	⊖	30,26 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	42,75 €
(importation parallèle)			

PAROXETINE TEVA (Teva) 

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,12 €

SEROXAT (GSK) 

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,07 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	16,84 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	17,19 €

SEROXAT (PI-Pharma) 

paroxétine (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,24 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	18,87 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	19,23 €
(importation parallèle)			

Sertraline

Posol. dépression: 50 mg p.j. (départ 50 mg, dose journalière max. 200 mg) en 1 prise

SERLAIN (Pfizer)

sertraline (chlorhydrate) compr. enr. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,63 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,60 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	30,05 €
compr. pellic.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,63 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,05 €

SERLAIN (PI-Pharma)

sertraline (chlorhydrate) compr. enr. (séc.)			
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,60 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	30,05 €
compr. pellic.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,63 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,05 €
(importation parallèle)			

SERTRALINE APOTEX (Apotex)

sertraline (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,14 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,02 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,92 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,14 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	16,24 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,92 €

SERTRALINE EG (Eurogenerics)

sertraline (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,31 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,12 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	29,23 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,62 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	18,78 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,04 €

SERTRALINE MYLAN (Mylan)

sertraline (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,31 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	17,21 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	30,34 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,74 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	18,79 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,96 €

SERTRALINE SANDOZ (Sandoz)

sertraline (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,31 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,31 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	29,07 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,63 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	18,79 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,03 €

SERTRALINE TEVA (Teva)

sertraline (chlorhydrate)		
compr. pellic. (séc.)		
60 x 50 mg	R/b ⊖	16,31 €
100 x 50 mg	R/b ⊖	29,12 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	16,31 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	29,12 €

10.3.1.2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

La réboxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. L'atomoxétine, qui est aussi un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, est utilisée dans les troubles de l'attention avec hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou ADHD), et est discutée en 10.4.

Positionnement

- Voir 10.3.
- L'efficacité de la réboxétine est contestée et probablement faible.

Contre-indications

- Association d'inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, administration et posologie

- Voir 10.3.

Réboxétine

Posol. dépression: 8 mg p.j. (départ 8 mg, dose journalière max. 12 mg) en 2 prises

EDRONAX (Pfizer) 

réboxétine		
compr. (séc.)		
60 x 4 mg	R/b ○	30,51 €

10.3.2. INHIBITEURS DE RECAPTURE NON SÉLECTIFS**10.3.2.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés**

Ces médicaments inhibent à des degrés variables la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine; ils possèdent également d'autres propriétés pouvant expliquer leurs effets indésirables, p.ex. les effets anticholinergiques, antihistaminiques et α_1 -bloquants. La plupart des antidépresseurs de ce groupe ont une structure tricyclique (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, imipramine, nortriptyline). La maprotiline n'a pas de structure tricyclique mais ses propriétés et son mode d'action sont similaires à ceux des antidépresseurs tricycliques.

Positionnement

- Voir 10.3.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).
- Infarctus du myocarde récent.
- Arythmies cardiaques (surtout bloc auriculo-ventriculaire).
- Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.) pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline).
- Insuffisance hépatique.
- Maprotiline: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Prise de poids.
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine), surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées; en cas de surdosage, des troubles du rythme (p.ex. torsades de pointes) à issue parfois fatale peuvent survenir.
- Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline) (voir Intro.6.2.3.).
- Sédation, surtout avec l'amitriptyline, la dosulépine et la maprotiline. Cet effet sédatif est parfois souhaitable en cas de dépression associée à de l'anxiété ou des troubles du sommeil; la dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. D'autres antidépresseurs sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants (nortriptyline); ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie, et ne doivent de préférence pas être pris le soir.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés.
- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés p.ex. comme décongestionnants, avec la plupart des ATC ou apparentés.
- L'amitriptyline, la clomipramine et la nortriptyline sont des substrats du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).
- L'imipramine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

– Voir 10.3.

Amitriptyline

Posol. dépression: 75 mg p.j. (départ 25 mg à 75 mg, dose journalière max. 150 mg) en 2 prises

REDOMEX (Lundbeck)

amitriptyline (chlorhydrate) compr. pellic.			
100 x 10 mg	R/b O		6,46 €
100 x 25 mg	R/b O		7,90 €

Clomipramine

Posol. dépression: 50 mg p.j. (départ 50 à 75 mg, dose journalière max. 250 mg) en 2 à 3 prises; lib. prolongée: 75 mg p.j. (départ 75 mg, dose journalière max. 225 mg) en 1 prise

ANAFRANIL (Sigma-tau)

clomipramine, chlorhydrate compr. enr.			
150 x 10 mg	R/b O		10,67 €
30 x 25 mg	R/b O		7,24 €
150 x 25 mg	R/b O		16,95 €
compr. lib. prol. (séc.) Retard Divitabs			
42 x 75 mg	R/b O		15,98 €
sol. perf. i.v. [amp.]			
10 x 25 mg/2 ml	R/b O		10,50 €

ANAFRANIL (Impexeco)

clomipramine, chlorhydrate compr. enr.			
150 x 25 mg	R/b O		16,95 €
compr. lib. prol. (séc.) Retard Divitabs			
42 x 75 mg	R/b O		15,98 €
(importation parallèle)			

Dosulépine

Posol. dépression: 75 à 150 mg p.j. (départ 75 mg, dose journalière max. 225 mg) en 1 à 3 prises

PROTHIADEN (Pharma Logistics) 

dosulépine, chlorhydrate compr. enr.			
28 x 75 mg	R/b O		9,16 €
gél.			
100 x 25 mg	R/b O		9,95 €

Imipramine

Posol. dépression: 50 à 100 mg p.j. (départ 25 mg, dose journalière max. 200 mg) en 1 à 3 prises

TOFRANIL (Amdipharm)

imipramine, chlorhydrate compr. enr.			
60 x 10 mg	R/b O		6,24 €
200 x 25 mg	R/b O		11,19 €

Maprotiline

Posol. dépression: 75 mg p.j. (départ 25 mg, dose journalière max. 150 mg) en 1 à 3 prises

LUDIOMIL (Amdipharm) 

maprotiline, chlorhydrate compr.			
30 x 50 mg	R/b O		9,49 €

Nortriptyline

Posol. dépression: 50 à 75 mg p.j. (départ 50 mg, 25 mg chez les personnes âgées; dose journalière max. 150 mg) en 1 à 3 prises

NORTRILEN (Lundbeck)

nortriptyline (chlorhydrate) compr. pellic.			
50 x 25 mg	R/b O		6,99 €

10.3.2.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Ces antidépresseurs inhibent à des degrés variables la recapture aussi bien de la noradrénaline que de la sérotonine. Contrairement aux antidépresseurs tricycliques et apparentés, ils interagissent très peu avec d'autres récepteurs et n'ont pas d'effets anticholinergiques. La duloxétine, sous le nom de spécialité Yentreve®, est aussi utilisée dans l'incontinence d'effort (voir 7.1.2.).

Positionnement

– Voir 10.3.

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

– Duloxétine: aussi hypertension non contrôlée, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique.

– Venlafaxine: aussi hypertension non contrôlée.

Effets indésirables

– Voir 10.3.

– Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal.

– Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques.

– Manifestations de sevrage survenant plus fréquemment qu'avec d'autres antidépresseurs.

– Duloxétine: aussi nausées, sécheresse de la bouche, somnolence, céphalées.

– Venlafaxine: aussi élévation de la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

Interactions

– Voir 10.3.

– Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments anti-thrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

– Risque accru d'hyponatrémie lors de l'association avec des diurétiques.

– La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La venlafaxine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

– Voir 10.3.

Duloxétine

Posol. dépression: 60 mg p.j. (départ 30 à 60 mg, dose journalière max. 120 mg) en 1 prise

CYMBALTA (Eli Lilly) G₁D

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
7 x 30 mg	R/		8,84 €
28 x 30 mg	R/b	Q	15,53 €
28 x 60 mg	R/b	Q	20,69 €
98 x 60 mg	R/b	Q	42,63 €

DULOXETINE APOTEX (Apotex) G₁D

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
7 x 30 mg	R/		7,66 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	13,35 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	28,33 €
28 x 60 mg	R/b	⊖	18,54 €
98 x 60 mg	R/b	⊖	37,51 €

DULOXETINE EG (Eurogenerics) G₁D

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b	⊖	15,15 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	33,81 €
28 x 60 mg	R/b	⊖	18,60 €
98 x 60 mg	R/b	⊖	39,40 €

DULOXETINE KRKA (KRKA) G₁D

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b	⊖	15,15 €
28 x 60 mg	R/b	⊖	18,60 €
100 x 60 mg	R/b	⊖	38,37 €

DULOXETINE MYLAN (Mylan) G₁D

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b	⊖	13,35 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	33,82 €
28 x 60 mg	R/b	⊖	18,61 €
98 x 60 mg	R/b	⊖	39,40 €

DULOXETINE SANDOZ (Sandoz) G₁D

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b	⊖	15,15 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	28,33 €
28 x 60 mg	R/b	⊖	18,58 €
98 x 60 mg	R/b	⊖	39,40 €

DULOXETINE TEVA (Teva) G₁D

duloxétine (chlorhydrate)			
gél. gastro-résist.			
28 x 30 mg	R/b	⊖	15,15 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	33,82 €
28 x 60 mg	R/b	⊖	19,33 €
98 x 60 mg	R/b	⊖	38,09 €

Venlafaxine

Posol. dépression: 75 mg p.j. (départ 75 mg, dose journalière max. 375 mg) en 1 prise

EFEXOR (Pfizer) G₁D

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol. Exel			
7 x 37,5 mg	R/		6,83 €
28 x 75 mg	R/b	⊖	10,30 €
56 x 75 mg	R/b	⊖	20,25 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	26,02 €
28 x 150 mg	R/b	⊖	18,09 €
56 x 150 mg	R/b	⊖	25,12 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	49,69 €

EFEXOR (PI-Pharma) G₁D

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol. Exel			
98 x 75 mg	R/b	⊖	26,02 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	49,69 €
(importation parallèle)			

VENLAFAXINE APOTEX (Apotex) G₁D

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	10,01 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	24,95 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	47,35 €

VENLAFAXINE EG (Eurogenerics) G₁D

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol.			
28 x 37,5 mg	R/b	⊖	11,62 €
56 x 37,5 mg	R/b	⊖	17,20 €
28 x 75 mg	R/b	⊖	10,07 €
56 x 75 mg	R/b	⊖	20,25 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	25,11 €
28 x 150 mg	R/b	⊖	17,48 €
56 x 150 mg	R/b	⊖	24,24 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	47,66 €

VENLAFAXINE MYLAN (Mylan) G₁D

venlafaxine (chlorhydrate)			
gél. lib. prol. Retard			
28 x 37,5 mg	R/b	⊖	11,62 €
56 x 37,5 mg	R/b	⊖	16,25 €
28 x 75 mg	R/b	⊖	10,07 €
56 x 75 mg	R/b	⊖	18,75 €
100 x 75 mg	R/b	⊖	27,56 €
28 x 150 mg	R/b	⊖	17,48 €
56 x 150 mg	R/b	⊖	25,30 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	48,76 €

VENLAFAXINE TEVA (Teva) G₁D

venlafaxine (chlorhydrate)			
compr. lib. prol.			
60 x 75 mg	R/b	⊖	21,35 €
100 x 75 mg	R/b	⊖	27,56 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	26,65 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	48,47 €
30 x 225 mg	R/b	⊖	40,30 €

VENLAFAXIN SANDOZ (Sandoz) 

venlafaxine (chlorhydrate)		
gél. lib. prol. Retard		
7 x 37,5 mg	R/b 	6,34 €
28 x 37,5 mg	R/b 	11,11 €
56 x 37,5 mg	R/b 	17,03 €
28 x 75 mg	R/b 	10,03 €
56 x 75 mg	R/b 	20,22 €
98 x 75 mg	R/b 	25,13 €
28 x 150 mg	R/b 	17,45 €
56 x 150 mg	R/b 	24,24 €
98 x 150 mg	R/b 	47,64 €

WELLBUTRIN (PI-Pharma) 

bupropione, chlorhydrate		
compr. lib. modif. XR		
90 x 150 mg	R/b 	60,12 €
(importation parallèle)		

10.3.3. INHIBITEURS DES MONOAMINE OXYDASES (MAO)

La phénelzine est un inhibiteur irréversible, non sélectif des isoenzymes MAO-A et MAO-B; elle inhibe également d'autres enzymes. Le moclobémide est un inhibiteur réversible sélectif de la MAO-A. Certains inhibiteurs de la MAO-B sont utilisés dans la maladie de Parkinson (voir 10.6.4.) et ne sont pas utilisés comme antidépresseurs.

Positionnement

- Voir 10.3.
- Les inhibiteurs des MAO ne sont pas un premier choix dans la dépression, principalement en raison de leurs effets indésirables et de leurs interactions.
- Le moclobémide provoque moins d'effets indésirables et d'interactions que la phénelzine.

Contre-indications

- Utilisation concomitante d'autres antidépresseurs (voir 10.3., rubrique «Interactions») et de dextrométhorphan.
- Phénelzine: affections vasculaires cérébrales, phéochromocytome, insuffisance hépatique.
- Moclobémide: phéochromocytome.

Effets indésirables

- Voir 10.3.
- Vertiges, céphalées, agitation, troubles du sommeil, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux.
- Phénelzine: aussi hypotension orthostatique (fréquent), fatigue, tremblements, hépatotoxicité, neuropathie périphérique (rare).
- Moclobémide: aussi galactorrhée, hypertension (rare).

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- Crises hypertensives graves pouvant être fatales, avec la phénelzine, et dans une moindre mesure, avec le moclobémide, en cas de prise d'aliments ou de boissons riches en tyramine ou de sympathicomimétiques (y compris les stimulants centraux, la lévodopa, le néfopam), ou en cas d'anesthésie générale.
- Phénelzine: suspicion d'un risque accru d'hypoglycémie due aux médica-

10.3.2.3. Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine

La bupropione (syn. amfébutamone) inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine; elle est dès lors apparentée aux amphétamines. La bupropione est aussi utilisée (sous le nom de spécialité Zyban®) pour faciliter l'arrêt du tabagisme (voir 10.5.2.2.).

Positionnement

- Voir 10.3.

Contre-indications

- Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).
- Antécédents de convulsions, boulimie ou anorexie mentale.
- Tumeur au niveau du système nerveux central et sevrage aigu alcoolique ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Voir 10.3. et 10.5.2.2.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.3.

Interactions

- Voir 10.3.
- La bupropione peut renforcer les différents effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- Voir 10.3.

Bupropione

Posol. dépression: 150 mg p.j. (départ 150 mg, dose journalière max. 300 mg) en 1 prise

WELLBUTRIN (GSK) 

bupropione, chlorhydrate		
compr. lib. modif. XR		
30 x 150 mg	R/b 	29,01 €
90 x 150 mg	R/b 	60,53 €
30 x 300 mg	R/b 	47,02 €
90 x 300 mg	R/b 	102,54 €

ments hypoglycémiant; risque accru d'hypotension orthostatique en cas d'association à d'autres médicaments à effet hypotenseur (p.ex. les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) ou à l'alcool.

– Le moclobémide est un substrat du CYP2C19 et un inhibiteur du CYP2C19 et du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Moclobémide: la dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

Phénelzine

Posol. dépression: 60 mg p.j. (départ 45 mg, dose journalière max. 90 mg) en 3 prises

NARDELZINE (Pfizer)

phénelzine (sulfate)
compr. pellic.
100 x 15 mg

R/ 33,47 €

Moclobémide

Posol. dépression: 300 mg p.j. (départ 300 mg, dose journalière max. 600 mg) en 2 prises

MOCLOBEMIDE SANDOZ (Sandoz)

moclobémide
compr. pellic. (séc.)
100 x 150 mg

R/b ⊕ 23,35 €

10.3.4. ANTIDÉPRESSEURS AGISSANT DIRECTEMENT SUR LES NEURORÉCEPTEURS

Les médicaments de ce groupe agissent principalement sur des neurorécepteurs (adrénergiques, sérotoninergiques, ...). La miansérine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques. La trazodone est un antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques et inhibe aussi la recapture de la sérotonine. La mirtazapine est un antagoniste au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques et des récepteurs sérotoninergiques et histaminiques H_1 postsynaptiques. L'agomélatine est un agoniste au niveau des récepteurs de la mélatonine et un antagoniste au niveau de certains récepteurs de la sérotonine.

Positionnement

– Voir 10.3.

– Pour l'agomélatine, il existe très peu de données concernant son efficacité et son innocuité est remise en question [voir *Folia de janvier 2016*].

– La trazodone, en raison de ses propriétés sédatives, est généralement utilisée à faibles doses dans les troubles du sommeil; on ne dispose que de très peu de données concernant son profil d'innocuité comme sédatif (indication ne figurant pas dans le RCP). Son utilisation dans l'insomnie est donc à déconseiller.

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

– Agomélatine: aussi patients âgés de plus de 75 ans, démence, taux de transaminases 3 fois plus élevé que la normale et insuffisance hépatique (cirrhose, maladie hépatique active).

– Miansérine et trazodone: aussi infarctus aigu du myocarde, troubles du rythme cardiaque (surtout bloc auriculo-ventriculaire), insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Voir 10.3.

– Miansérine, mirtazapine et trazodone: sédation. Cet effet sédatif peut être souhaitable en cas de dépression associée à de l'anxiété ou à des troubles du sommeil, mais il peut se prolonger pendant la journée. La dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir.

– Trazodone: priapisme.

– Miansérine et mirtazapine: prise de poids (fréquent), agranulocytose (rare).

– Agomélatine: céphalées, migraine, vertiges, somnolence, insomnie, anxiété, troubles hépatiques allant jusqu'à l'insuffisance hépatique.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

Interactions

– Voir 10.3.

– L'agomélatine est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La trazodone est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Agomélatine: un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers; la prudence s'impose chez les personnes alcooliques (voir rubrique «Contre-indications» et *Folia de mai 2014*).

– Miansérine et mirtazapine: en cas d'apparition de fièvre, mal de gorge etc., il faut envisager la possibilité d'une agranulocytose.

Administration et posologie

– Voir 10.3.

Agomélatine*Posol.* – (médicament à déconseiller)**VALDOXAN (Servier) ▽**

agomélatine compr. pellic. 28 x 25 mg	R/	48,78 €
---	----	---------

Miansérine*Posol.* dépression: 60 à 90 mg p.j. (départ 30 mg, dose journalière max. 90 mg) en 1 à 3 prises**LERIVON (MSD)**

miansérine, chlorhydrate compr. enr. 90 x 10 mg	R/b ○	10,88 €
compr. enr. (séc.) 30 x 30 mg	R/b ○	8,62 €

Mirtazapine*Posol.* dépression: 15 à 45 mg p.j. (départ 15 mg, dose journalière max. 45 mg) en 1 ou 2 prises**MIRTAZAPINE APOTEX (Apotex) Ⓔ**

mirtazapine compr. orodisp. 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,68 €
90 x 15 mg	R/b ⊖	26,91 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,32 €
90 x 30 mg	R/b ⊖	39,19 €
90 x 45 mg	R/b ⊖	36,33 €

MIRTAZAPINE EG (Eurogenerics) Ⓔ

mirtazapine compr. pellic. (séc.) 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,82 €
60 x 15 mg	R/b ⊖	19,95 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,95 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,41 €
60 x 30 mg	R/b ⊖	28,59 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	45,54 €
compr. pellic. 50 x 45 mg	R/b ⊖	27,75 €
100 x 45 mg	R/b ⊖	39,98 €
compr. orodisp. Instant 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,82 €
60 x 15 mg	R/b ⊖	19,95 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,95 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,41 €
60 x 30 mg	R/b ⊖	28,59 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	43,98 €

MIRTAZAPINE EG (PI-Pharma) Ⓔ

mirtazapine compr. pellic. (séc.) 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,82 €
60 x 15 mg	R/b ⊖	19,95 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,95 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,41 €
60 x 30 mg	R/b ⊖	28,59 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	45,54 €
compr. pellic. 50 x 45 mg	R/b ⊖	27,75 €
100 x 45 mg (importation parallèle)	R/b ⊖	39,98 €

MIRTAZAPINE MYLAN (Mylan) Ⓔ

mirtazapine compr. pellic. (séc.) 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,82 €
50 x 15 mg	R/b ⊖	17,71 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,95 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,41 €
50 x 30 mg	R/b ⊖	24,93 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	45,54 €
30 x 45 mg	R/b ⊖	21,95 €
50 x 45 mg	R/b ⊖	28,98 €
100 x 45 mg	R/b ⊖	39,98 €

MIRTAZAPINE SANDOZ (Sandoz) Ⓔ

mirtazapine compr. orodisp. 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,68 €
50 x 15 mg	R/b ⊖	16,13 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,92 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,04 €
50 x 30 mg	R/b ⊖	23,14 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	43,96 €
30 x 45 mg	R/b ⊖	20,32 €
50 x 45 mg	R/b ⊖	27,55 €
100 x 45 mg	R/b ⊖	39,63 €

REMERGON (MSD) Ⓔ

mirtazapine compr. orodisp. SolTab 30 x 15 mg	R/b ⊖	13,86 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,09 €
30 x 45 mg	R/b ⊖	22,83 €

Trazodone*Posol.* dépression: 100 à 200 mg p.j. (départ 100 mg, dose journalière max. 400 mg) en 1 à 3 prises**NESTROLAN (Amophar) Ⓔ**

trazodone, chlorhydrate compr. (séc.) 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,79 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	12,04 €

TRAZODONE EG (Eurogenerics) Ⓔ

trazodone, chlorhydrate compr. (séc. en 4) 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,53 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	11,11 €

TRAZODONE TEVA (Teva) Ⓔ

trazodone, chlorhydrate compr. (séc.) 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,55 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	11,11 €
120 x 100 mg	R/b ⊖	14,13 €

TRAZODON SANDOZ (Sandoz) Ⓔ

trazodone, chlorhydrate compr. (séc.) 90 x 100 mg	R/b ⊖	11,11 €
---	-------	---------

TRAZOLAN (Continental Pharma) Ⓔ

trazodone, chlorhydrate compr. pellic. (séc.) 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,69 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	11,44 €

10.3.5. MILLEPERTUIS

Le mécanisme d'action suggéré pour le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une inhibition de la recapture de la sérotonine, et dans une moindre mesure

une inhibition des monoamine oxydases.

Positionnement

– Voir 10.3.
– Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est utilisé dans les troubles dépressifs, mais les données concernant son efficacité dans la dépression ne sont pas univoques.

Contre-indications

– Association avec des inhibiteurs des MAO (voir 10.3., rubrique «Interactions»).

Effets indésirables

– Effets indésirables gastro-intestinaux.
– Céphalées.
– Anorgasmie.
– Photosensibilisation.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.3.

Interactions

– Voir 10.3.
– Le millepertuis est un inducteur du CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres des saignements intercurrents et des cas de grossesse en cas d'association à des contraceptifs estroprogestatifs, et une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K [voir *Folia octobre 2005*].

Précautions particulières

– Les spécialités mentionnées ici sont enregistrées comme médicaments. Pour les préparations vendues comme compléments alimentaires (non reprises dans le Répertoire), il n'existe aucune garantie quant à leur qualité, et la dose qui est mentionnée dans le document d'information est souvent plus faible que celle utilisée dans les études. Même à ces faibles doses, une induction enzymatique est possible.

Posol. troubles dépressifs: 600 à 900 mg p.j. en 2 à 3 prises

HYPERIPLANT (VSM)

Hypericum perforatum (extrait sec)
compr. enr.
90 x 300 mg R/ 25,64 €

MILLEPERTUIS SINT-JANSKRUID PIERRE FABRE MÉDICAMENT (Pierre Fabre Médicament)

Hypericum perforatum (extrait sec)
gél.
60 x 300 mg 14,60 €

MILPERINOL (Pierre Fabre Santé)

Hypericum perforatum (extrait sec)
gél.
60 x 300 mg R/ 14,41 €

ZIBRINE (Merck)

Hypericum perforatum (extrait sec)
gél. Forte
60 x 425 mg 21,91 €

10.3.6. MÉDICAMENTS DES TROUBLES BIPOLAIRES

Positionnement

– Voir *Folia de février 2014*.
– Les troubles bipolaires, anciennement appelés épisodes maniaque-dépressifs, consistent en la survenue par intermittence d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques, mais aussi d'épisodes avec des caractéristiques mixtes, avec des intervalles d'humeur équilibrée. L'intensité et la fréquence des cycles sont variables. Il existe parfois une nette prépondérance pour un type d'épisodes thymiques en particulier, p.ex. des épisodes dépressifs.

– En cas d'épisode maniaque, le lithium, les antipsychotiques (voir 10.2.) et l'acide valproïque (voir 10.7.1.1.) sont les médicaments de premier choix. Lorsqu'on prévoit un traitement d'entretien, le lithium est à préférer. On optera pour un antipsychotique en cas d'épisode maniaque sévère associé à une hyperactivité motrice et des symptômes psychotiques. L'effet du lithium se manifeste lentement (2 à 3 semaines) de sorte qu'on y associe parfois un antipsychotique pour surmonter la phase aiguë. En cas d'agitation et d'insomnie, une benzodiazépine (voir 10.1.) peut être associée durant une courte période, mais les benzodiazépines n'ont pas d'effet sur les principaux symptômes de manie.

– En cas d'épisode de *dépression bipolaire*, le lithium et certains antipsychotiques (l'indication est mentionnée uniquement dans le RCP de la quétiapine) sont des options thérapeutiques. Les antidépresseurs, surtout les antidépresseurs tricycliques et la venlafaxine, sont déconseillés en monothérapie dans la dépression bipolaire étant donné qu'ils peuvent déclencher un épisode maniaque. En cas de dépression bipolaire sévère, on peut associer un ISRS au lithium ou à un antipsychotique.

– Un traitement chronique régulateur de l'humeur est souvent proposé en plus du traitement des épisodes aigus. Le lithium est le premier choix; c'est le seul médicament avec lequel une diminution du taux de suicides a été démontrée chez les patients atteints de troubles bipolaires. D'autres options théra-

peutiques sont les antipsychotiques (voir 10.2.) (la quétiapine et l'olanzapine étant les plus documentées, dans une moindre mesure l'aripiprazole), l'acide valproïque (voir 10.7.1.1.) et, particulièrement dans la prévention des récurrences dépressives, la lamotrigine (voir 10.7.1.2.). La carbamazépine (voir 10.7.2.1.) est considérée comme un troisième choix. Les antidépresseurs ne sont pas recommandés comme traitement d'entretien des troubles bipolaires.

10.3.6.1. Sels de lithium

Les sels de lithium sont classés ici parmi les antidépresseurs, mais ils sont mieux définis comme «stabilisateurs de l'humeur» ou «thymorégulateurs».

Positionnement

– Voir 10.3.6.

Contre-indications

- Déshydratation, régime hyposodé, maladie d'Addison.
- Hypothyroïdie non traitée.
- Insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque.
- Insuffisance rénale sévère.
- Usage régulier de povidone iodée sur de grandes surfaces.

Effets indésirables

- **Le lithium est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Les signes d'intoxication sont entre autres des tremblements sévères, des vertiges, des fasciculations, des myoclonies, des convulsions, de la confusion, de la stupeur allant jusqu'au coma. Après une intoxication, la sensibilité aux effets indésirables neurologiques est plus prononcée. Des séquelles neurologiques sont possibles.
- Nausées, diarrhée, sédation, tremblements fins: fréquents, surtout 2 à 4 heures après la prise, le plus souvent transitoires.
- Baisse de la fonction rénale, rarement insuffisance rénale.
- Polyurie, soif, rarement diabète insipide néphrogénique.
- Modifications électrocardiographiques, troubles du rythme cardiaque, ataxie, dysarthrie, convulsions et désorientation, surtout lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 1 mmol/l.
- Goitre et/ou hypothyroïdie.
- Hyperparathyroïdie et hypercalcémie.
- Prise de poids.
- Lésions cutanées: acné, psoriasis, alopecie.

Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter les symptômes d'un trouble bipolaire pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes chez la mère et chez l'enfant.
- **Forte suspicion d'effets tératogènes (surtout des malformations cardiaques) dus au lithium; il est dès lors préférable d'éviter l'utilisation de lithium pendant le premier trimestre de la grossesse. L'utilisation de lithium en fin de grossesse est également à éviter étant donné le risque de toxicité chez le nouveau-né.**
- L'utilisation de lithium est à déconseiller pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité (p.ex. syndrome malin des antipsychotiques) en cas d'association avec des antipsychotiques.
- Augmentation de la lithémie avec risque accru d'effets indésirables en cas de prise d'AINS, d'IECA ou de sartans et en cas de déplétion sodée (suite à la prise de diurétiques, à un régime pauvre en sel, à des vomissements ou de la diarrhée).

Précautions particulières

- Avant d'instaurer un traitement au lithium, une évaluation de la fonction rénale, cardiaque et thyroïdienne est nécessaire, et celle-ci doit être répétée au moins annuellement.
- Une évaluation trimestrielle de la lithémie et de l'ionogramme (Na, K, Ca) est certainement nécessaire; le plus souvent en début de traitement et en cas de maladie intermittente.
- Un régime pauvre en sel et une déshydratation doivent être évités.
- Le lithium doit, si possible, être diminué progressivement (risque accru de déclencher un nouvel épisode maniaque ou dépressif en cas d'arrêt brutal).
- Une contraception efficace est indiquée.

Posologie

- La posologie doit être adaptée individuellement, étant donné les grandes variations interindividuelles en ce qui concerne la cinétique du lithium et la sensibilité au lithium qui augmente avec l'âge.
- L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la lithémie qui est mesurée environ 12 heures après la dernière prise. Une lithémie entre 0,6 et 0,8 mmol/l est souhaitable; des concen-

trations plus faibles sont préférables chez les personnes âgées.

– En cas d'insuffisance rénale, une réduction de la posologie et une surveillance rapprochée s'imposent, ou une alternative doit être envisagée.

Posol. 400 mg à 1,2 g p.j. en 2 à 3 prises en début de traitement et 1 prise en cas de taux plasmatiques stables

CAMCOLIT (Movianto) 

lithium, carbonate
compr. (séc.)
100 x 400 mg

R/

9,44 €

10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie

Ce chapitre reprend:

- les médicaments utilisés dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou ADHD)
- les médicaments utilisés dans la narcolepsie.

Positionnement

– ADHD

- Voir *Folia de février 2016* et *Fiche de transparence «ADHD»*.

- Le méthylphénidate (un sympathicomimétique indirect apparenté à l'amphétamine) et l'atomoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline) sont utilisés chez les enfants présentant des troubles de l'attention associés à une hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou ADHD), lorsqu'une prise en charge non médicamenteuse seule s'avère insuffisante. La dexamphétamine est parfois prescrite en préparation magistrale. La guanfacine (un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques) est utilisée dans le traitement de l'ADHD chez l'enfant en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux médicaments psychostimulants. [voir *Folia de février 2017*].

- L'instauration d'un traitement médicamenteux de l'ADHD ne se justifie qu'après diagnostic par une équipe spécialisée. Chez l'enfant de moins de 6 ans, ces médicaments doivent être utilisés avec la plus grande réserve. Chez les enfants atteints d'un ADHD sévère, un effet symptomatique a été constaté à court terme sur les principaux symptômes que sont l'hyperactivité, l'impulsivité et le manque d'attention. Il existe peu de données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de ces médicaments, ainsi que peu d'études comparatives entre les différentes options médicamenteuses. Il y a le plus d'expérience avec le méthylphénidate.

- L'usage du méthylphénidate et de l'atomoxétine chez l'adulte atteint d'ADHD fait l'objet de discussions.

– Narcolepsie

- La prise en charge de la narcolepsie est très spécialisée. Le méthylphénidate, le modafinil et le pitolisant ont un effet positif sur la somnolence et la vigilance diurnes; le sommeil n'est cependant pas normalisé.

- L'oxybate a des propriétés pharmacologiques complexes, et son usage est réservé aux cas de narcolepsie avec cataplexie; il améliore le sommeil profond durant la nuit; un effet positif sur la somnolence diurne n'a pas été clairement démontré.

- Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité des différents médicaments entre eux.

Indications (synthèse du RCP)

- Méthylphénidate: ADHD et narcolepsie.
- Atomoxétine: ADHD.
- Guanfacine: ADHD.
- Modafinil: narcolepsie avec ou sans cataplexie.
- Oxybate: narcolepsie avec cataplexie.
- Pitolisant: narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Contre-indications

- Atomoxétine et modafinil: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladies cardio-vasculaires.
- Méthylphénidate: hypertension modérée à sévère, (antécédents de) maladie cardio-vasculaire, dépression sévère, psychose, troubles bipolaires et hyperthyroïdie.
- Guanfacine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).
- Oxybate: dépression sévère.
- Pitolisant: période d'allaitement; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

- Céphalées, instabilité émotionnelle, nervosité, agitation et anorexie, nausées, douleurs abdominales: fréquent et généralement dose-dépendant.

- Convulsions, comportement compulsif et réactions psychotiques: rares mais graves, surtout en cas de surdosage.
- Atomoxétine: aussi sédation fréquente; rarement: troubles hépatiques graves, comportements suicidaires [voir *Folia de novembre 2007*], retard de croissance pendant le traitement, sans influence sur la taille finale.
- Méthylphénidate: aussi insomnie fréquente; retard de croissance pendant le traitement, généralement sans influence sur la taille finale [voir *Folia de juillet 2017*].
- Méthylphénidate et atomoxétine: palpitations, augmentation de la pression artérielle. Aussi augmentation possible du risque cardio-vasculaire en cas d'utilisation chronique, mais les données récentes sont rassurantes à condition que les contre-indications soient prises en compte [voir *Folia de novembre 2016*].
- Guanfacine: aussi sédation, somnolence, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle QT, prise de poids.
- Modafinil: aussi syndrome de Stevens-Johnson.
- Oxybate: aussi nausées et vomissements; troubles du sommeil et dépression respiratoire (entre autres apnées du sommeil), troubles neurologiques (céphalées, vertiges) et psychiatriques (avec risque d'abus); énurésie.
- Pitolisant: aussi nausées et vomissements, troubles du sommeil, dépression, prise de poids; rare: allongement de l'intervalle QT.

Interactions

- Atomoxétine et méthylphénidate: poussées d'hypertension en cas d'association à des inhibiteurs des MAO; risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir *Intro.6.2.8*).
- Méthylphénidate: fausse impression de ne pas être sous l'influence de l'alcool.
- Oxybate: sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments sédatifs ou à l'alcool.
- L'atomoxétine est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- Le modafinil est un inhibiteur du CYP2C19 et un inducteur du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- Guanfacine: risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2*); la guanfacine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- Pitolisant: diminution possible de l'efficacité par des médicaments ayant des propriétés antihistaminiques tels que les antidépresseurs tricycliques et les antihistaminiques H₁; risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2*). Le pitolisant est un substrat et un inducteur du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur du CYP2D6.

Précautions particulières

- Il est recommandé de contrôler régulièrement la pression artérielle et la fréquence cardiaque, le poids et la croissance.
- La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de convulsions.
- Méthylphénidate: il est préférable de ne pas administrer le médicament le soir. La vente illégale et l'utilisation récréative de méthylphénidate comme stimulant chez les jeunes ont été rapportées [voir *Folia novembre 2012*].
- Atomoxétine: prudence en cas d'atteinte hépatique et chez les métaboliseurs lents.
- Guanfacine: prudence chez les patients avec des antécédents d'hypotension, de bradycardie, de syncope ou de maladie cardio-vasculaire.
- Oxybate: risque élevé d'usage abusif.
- Pitolisant: prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiaque et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Atomoxétine

Posol. ADHD: enfants à partir de 6 ans et adolescents:
- moins de 70 kg: départ 0,5 mg/kg/j., à augmenter éventuellement après 1 semaine jusqu'à max. 1,2 mg/kg/j. en 1 à 2 prises
- plus de 70 kg: 40 mg p.j., à augmenter éventuellement après 1 semaine jusqu'à 80 mg p.j. en 1 à 2 prises

STRATTERA (Eli Lilly) ▽

atomoxétine (chlorhydrate)
gél.

7 x 10 mg	R/	30,97 €
7 x 18 mg	R/	30,97 €
7 x 25 mg	R/	30,97 €
28 x 25 mg	R/	93,30 €
7 x 40 mg	R/	30,97 €
28 x 40 mg	R/	93,30 €
28 x 60 mg	R/	93,30 €
28 x 80 mg	R/	120,90 €
28 x 100 mg	R/	120,90 €

Guanfacine

Posol. ADHD: enfants à partir de 6 ans et adolescents: 1 mg 1 x p.j. à augmenter par palier de 1 mg par semaine jusqu'à max. 0,12 mg/kg/j. en 1 prise

INTUNIV (Shire) ▽ ▽ G₀

guanfacine (chlorhydrate)
compr. lib. prol.

28 x 1 mg	R/	81,13 €
28 x 2 mg	R/	84,10 €
28 x 3 mg	R/	87,07 €
28 x 4 mg	R/	101,61 €

Méthylphénidate

Posol. ADHD: enfants à partir de 6 ans et adolescents:
- compr.: départ 0,25-0,5 mg/kg/j (5 à 10 mg p.j.), à augmenter éventuellement jusqu'à 2 mg/kg/j. (max. 60 mg p.j.) en 2 à 3 prises
- lib. prolongée/modifiée: 18 à 20 mg p.j., à augmenter éventuellement jusqu'à 40 à 54 mg p.j. en 1 prise

CONCERTA (Janssen-Cilag) Ⓢ ▽

méthylphénidate, chlorhydrate
compr. lib. prol.

30 x 18 mg	R/	56,33 €
30 x 27 mg	R/	62,69 €
30 x 36 mg	R/	69,03 €
30 x 54 mg	R/	82,38 €

(assimilé aux stupéfiants)

EQUASYM (Shire) Ⓢ ▽

méthylphénidate, chlorhydrate
gél. lib. modif. XR

30 x 10 mg	R/b [!] ○	18,89 €
30 x 20 mg	R/b [!] ○	24,06 €
30 x 30 mg	R/b [!] ○	28,87 €

(assimilé aux stupéfiants)

MEDIKINET (Medice) Ⓢ ▽

méthylphénidate, chlorhydrate
compr. (séc.)

30 x 5 mg	R/	3,85 €
30 x 10 mg	R/	6,42 €
30 x 20 mg	R/	12,84 €

(assimilé aux stupéfiants)

MEDIKINET (Medice) Ⓢ ▽ ▽

méthylphénidate, chlorhydrate
gél. lib. modif. Retard

30 x 5 mg	R/	18,81 €
30 x 10 mg	R/	29,42 €
30 x 20 mg	R/	48,64 €
30 x 30 mg	R/	55,67 €
30 x 40 mg	R/	61,17 €

(assimilé aux stupéfiants)

METHYLFENIDAAT SANDOZ (Sandoz) Ⓢ ▽

méthylphénidate, chlorhydrate
compr. lib. prol. Retard

30 x 18 mg	R/	44,80 €
30 x 36 mg	R/	56,09 €
30 x 54 mg	R/	66,50 €

(assimilé aux stupéfiants)

METHYLPHENIDATE MYLAN (Mylan) Ⓢ ▽

méthylphénidate, chlorhydrate
compr. lib. prol. Retard

30 x 18 mg	R/	44,80 €
------------	----	---------

compr. lib. prol. (séc.) Retard

30 x 36 mg	R/	56,08 €
30 x 54 mg	R/	66,50 €

(assimilé aux stupéfiants)

RILATINE (Novartis Pharma) Ⓢ ▽

méthylphénidate, chlorhydrate
compr. (séc.)

20 x 10 mg	R/b [!] ○	8,18 €
------------	--------------------	--------

gél. lib. modif. Modified Release

30 x 10 mg	R/	21,74 €
30 x 20 mg	R/b [!] ○	24,06 €
30 x 30 mg	R/b [!] ○	28,87 €
30 x 40 mg	R/	62,82 €

(assimilé aux stupéfiants)

Modafinil**PROVIGIL (Teva) Ⓢ**

modafinil
compr.

90 x 100 mg	R/b [!] ○	66,48 €
-------------	--------------------	---------

Oxybate**XYREM (UCB) ▽**

oxybate, sodium
sol.

180 ml 500 mg/1 ml	U.H.	[341 €]
--------------------	------	---------

(stupéfiant)

Pitolisant**WAKIX (Bioprojet Benelux) ▽ Ⓢ**

pitolisant (chlorhydrate)
compr. pellic.

30 x 4,5 mg	U.H.	[370 €]
30 x 18 mg	U.H.	[370 €]

(médicament orphelin)

10.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance

Ce chapitre reprend:

- les médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool
- les médicaments utilisés dans la dépendance tabagique
- les médicaments de la dépendance aux opioïdes.

10.5.1. MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'ALCOOLISME

Positionnement

- Prévention des rechutes
 - *Voir Folia d'avril 2016.*
 - La prise en charge psychosociale constitue la pierre angulaire de la prévention des rechutes. Les médicaments n'ont qu'une place limitée, et ne se justifient qu'en association à une prise en charge psychosociale.
 - L'acamprosate, un médicament apparenté au GABA, et la naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes (*voir 10.5.3.*), ont un effet modeste sur le maintien de l'abstinence alcoolique.
 - Le nalméfène, un antagoniste des récepteurs opioïdes apparenté à la naltrexone, est utilisé pour aider à réduire la consommation d'alcool chez des patients non abstinents.
 - Le disulfirame est utilisé comme thérapie dissuasive; il existe peu de données concernant son efficacité et son innocuité; il a une place limitée. Il peut être utilisé chez des patients motivés et bien suivis dans le but d'atteindre l'abstinence. Il peut être débuté au plus tôt 24 heures après la consommation d'alcool.
 - Baclofène (un analogue du GABA, *voir 10.8.*): dans l'attente d'études supplémentaires, le rapport bénéfice/risque en ce qui concerne le maintien de l'abstinence alcoolique ou la diminution d'une consommation alcoolique problématique est négatif. L'efficacité n'a pas pu être démontrée et le profil d'innocuité est défavorable, surtout en combinaison avec l'alcool et/ou des benzodiazépines [*voir Folia de décembre 2017*]. L'utilisation dans l'alcoolisme ne figure pas comme indication dans le RCP.
- Sevrage éthylique
 - *Voir Folia de mars 2016.*
 - En cas de sevrage, qu'il soit planifié ou non, des manifestations de sevrage peuvent survenir et il existe un risque accru d'encéphalopathie de Wernicke.

- Les manifestations de sevrage légères à modérément sévères ne nécessitent souvent pas de traitement médicamenteux.
- Des benzodiazépines (*voir 10.1.1.*) à doses élevées sont souvent administrées dans le cadre du sevrage éthylique aigu, pour réduire le risque de délire et éviter l'apparition de crises épileptiques.
- Les antipsychotiques peuvent avoir une place dans la prise en charge du sevrage éthylique. Le tiapride (un antipsychotique de la classe des benzamides, *voir 10.2.3.*) est proposé, sans beaucoup de preuves, dans l'agitation psychomotrice lors du sevrage éthylique.
- En prévention et dans le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke, on administre de la thiamine (vitamine B₁) (*voir 14.2.2.1.*).

Contre-indications

- Acamprosate: insuffisance rénale.
- Disulfirame: insuffisance cardiaque, coronaropathie, hypertension, (antécédents d') accident vasculaire cérébral, psychose, troubles sévères de la personnalité, risque suicidaire.
- Nalméfène: traitement concomitant par des analgésiques morphiniques, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Acamprosate: rash, prurit et troubles gastro-intestinaux (diarrhée).
- Disulfirame: troubles du goût, rash, céphalées, somnolence, hépatotoxicité, convulsions, polyneuropathies. En cas d'ingestion d'alcool pendant le traitement par le disulfirame: bouffées de chaleur, céphalées, parfois collapse cardiovasculaire pouvant être fatale; ces réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à deux semaines après la dernière prise de disulfirame.
- Nalméfène: insomnie, céphalées, vertiges, nausées; rarement hallucinations, confusion.

Interactions

- Disulfirame: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K;

l'association au métronidazole peut provoquer des réactions psychotiques.
– Nalméfène: en association à des opioïdes, manifestations de sevrage ou de perte de l'effet analgésique de l'opioïde.

Acamprosate

Posol. 4 à 6 compr. p.j. en 3 prises

CAMPRAL (Merck) 

acamprosate, calcium
compr. gastro-résist.
84 x 333 mg R/c O 16,06 €
168 x 333 mg R/c O 25,85 €

Disulfirame

Posol. 1/4 à 1/2 compr. p.j.

ANTABUSE (Sanofi Belgium)

disulfirame
compr. (séc. en 4)
50 x 400 mg R/ 6,82 €

Nalméfène

Posol. 1 compr. à la demande, max.
1 x p.j.

SELINCRO (Lundbeck) 

nalméfène (chlorhydrate)
compr. pellic.
7 x 18,06 mg R/c! O 31,03 €
14 x 18,06 mg R/c! O 55,54 €

10.5.2. MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LE TABAGISME

Positionnement

– Voir Fiche de transparence «Sevrage tabagique».

– La substitution nicotinique, la bupropione (voir 10.3.2.3.), la nortriptyline (voir 10.3.2.1.) et la varénicline sont utilisées pour faciliter la diminution et l'arrêt du tabagisme; ces médicaments diminuent les manifestations de sevrage. L'arrêt du tabagisme ne figure pas comme indication dans le RCP de la spécialité à base de nortriptyline.

– L'efficacité de la varénicline est supérieure à celle des autres traitements qui ont tous un effet plus ou moins comparable. L'efficacité à plus long terme de tous les traitements est limitée.

– Ces médicaments ne se justifient que chez les fumeurs motivés, en association à un accompagnement comportemental. Chez les patients motivés pour le sevrage tabagique, la réduction de la consommation de cigarettes avant la date d'arrêt prévue n'offre aucun avantage [voir Folia de juin 2017].

Grossesse et allaitement

– Voir Folia de juillet 2016

– Fumer pendant la grossesse est nocif. Il est certainement préférable de privilégier les mesures non médicamenteuses facilitant l'arrêt du tabagisme, mais étant donné l'importance de l'arrêt du tabagisme, des options médicamenteuses peuvent aussi être utilisées pendant la grossesse. Par mesure de précaution, il est toutefois préférable de les éviter pendant le premier trimestre de la grossesse. Pour la varénicline, on ne dispose pas de données de qualité concernant son innocuité pendant la grossesse. **La bupropione, comme tout antidépresseur, est à déconseiller pendant la grossesse (voir 10.3.).**

10.5.2.1. Substitution nicotinique

Positionnement

– Voir 10.5.2.

Effets indésirables

– Irritation au niveau du site d'administration (muqueuses, peau).

– Hoquet, nausées en cas d'administration orale.

– Vertiges, céphalées et palpitations, surtout en cas de surdosage.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.5.2.

Précautions particulières

– Il est de plus en plus fréquent, en cas de diminution assistée du tabagisme, de commencer un traitement de substitution avant l'arrêt du tabagisme ou d'associer différentes formes de substitution nicotinique. La poursuite du tabagisme pendant le traitement ou l'association de différentes formes d'administration de nicotine peut provoquer une toxicité nicotinique (nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée, transpiration, céphalées, vertiges, troubles de l'audition et faiblesse).

– Certains dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécialités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée. [Voir Folia de septembre 2012].

Posologie

– Pour la posologie des différentes préparations, voir le RCP.

NICORETTE (Johnson & Johnson Consumer)

nicotine (résinate)	
gomme à mâcher médic.	
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
gomme à mâcher médic. Freshmint	
30 x 2 mg	7,75 €
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
gomme à mâcher médic. Fruit	
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
past. oromuq. Freshmint	
80 x 2 mg	25,15 €
80 x 4 mg	25,15 €
nicotine	
vapeur inhal. Inhaler [cart.]	
42 x 10 mg	32,56 €
sol. spray oromuq. Freshmint	
1 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	30,78 €
2 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	51,38 €
sol. spray oromuq. Fruit & Mint	
1 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	30,78 €
dispositif transderm. Invisi Patch	
14 x 10 mg/16 h (15,75 mg/9 cm ²)	42,25 €
14 x 15 mg/16 h (23,625 mg/13,5 cm ²)	42,25 €
14 x 25 mg/16 h (39,375 mg/22,5 cm ²)	42,25 €
(contient: aluminium)	

NICOTINELL (GSK)

nicotine (polacriline)	
gomme à mâcher médic. Cool Mint	
96 x 2 mg	20,92 €
96 x 4 mg	26,63 €
gomme à mâcher médic. Fruit	
96 x 2 mg	20,92 €
96 x 4 mg	26,63 €
nicotine	
dispositif transderm.	
21 x 7 mg/24 h (17,5 mg/10 cm ²)	54,84 €
21 x 14 mg/24 h (35 mg/20 cm ²)	59,36 €
21 x 21 mg/24 h (52,5 mg/30 cm ²)	69,00 €
(contient: aluminium)	

NIQUITIN (Omega)

nicotine (résinate)	
compr. à sucer oromuq. Minilozenge	
20 x 1,5 mg	9,45 €
60 x 1,5 mg	23,45 €
20 x 4 mg	9,45 €
60 x 4 mg	23,45 €
nicotine	
dispositif transderm. Clear	
14 x 7 mg/24 h (36 mg/1,6 cm ²)	42,45 €
14 x 14 mg/24 h (78 mg/3,2 cm ²)	42,45 €
21 x 14 mg/24 h (78 mg/3,2 cm ²)	55,45 €
14 x 21 mg/24 h (114 mg/4,7 cm ²)	42,45 €
21 x 21 mg/24 h (114 mg/4,7 cm ²)	55,45 €
(contient: aluminium)	

10.5.2.2. Bupropione

La bupropione (syn. amfébutamone, un stimulant central) est disponible comme médicament pour faciliter l'arrêt du tabagisme et comme antidépresseur (sous le nom de spécialité Wellbutrin®, voir 10.3.2.3.); elle inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Positionnement

– Voir 10.5.2.

Contre-indications

- Antécédents de convulsions, boulimie ou *anorexia nervosa*.
- Tumeur au niveau du système nerveux central.
- Sevrage aigu alcoolique ou aux benzodiazépines (risque accru de convulsions).
- Troubles bipolaires.
- Usage concomitant d'un inhibiteur des MAO.

Effets indésirables

- Ceux des antidépresseurs (voir 10.3.2.) et ceux des stimulants centraux (voir 10.4.).
- Insomnie (fréquent), convulsions (rare).
- Fièvre.
- Troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, sécheresse de la bouche.
- Céphalées.
- Rash.
- Hypertension.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.5.2.
- La bupropione, comme tout antidépresseur, est à déconseiller pendant la grossesse (voir 10.3.).

Interactions

- Effets indésirables graves tels qu'une hypertension et des crises hyperpyrétiques pouvant être fatales en cas d'association à des inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs).
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres substances pouvant provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8.).
- La bupropione peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.
- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

- Débuter le traitement tant que le patient fume encore; arrêter le tabagisme au cours de la deuxième semaine de traitement.
- Respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises successives.
- Si aucun effet n'a été constaté après 7 semaines, le traitement doit être interrompu.

– Il est parfois recommandé par prudence d'arrêter le traitement en diminuant progressivement la dose.

Posol. dose initiale: 150 mg p.j. en 1 prise pendant 6 jours; augmenter jusqu'à 300 mg p.j. en 2 prises pendant 7 à 9 semaines

ZYBAN (GSK)

bupropione, chlorhydrate
compr. lib. prol.
30 x 150 mg R/ 42,20 €
100 x 150 mg R/b! O 72,94 €

10.5.2.3. Varénicline

La varénicline est un agoniste partiel au niveau de certains récepteurs nicotiques à l'acétylcholine.

Positionnement

– Voir 10.5.2.

Effets indésirables

– Nausées.
– Céphalées, troubles du sommeil.
– Les signaux d'un risque de troubles neuropsychiatriques sévères (dépression et idées suicidaires) et d'accidents cardio-vasculaires n'ont pas été confirmés [voir *Folia de juin 2016* et *Folia de juin 2017*].

Grossesse et allaitement

– Voir 10.5.2.

Précautions particulières

– L'arrêt brutal de varénicline doit être évité (risque de rechute, irritabilité, dépression, insomnie).

Interactions

– La varénicline peut renforcer les divers effets psychiques de l'alcool.

Administration et posologie

– Débuter le traitement pendant que le patient fume encore; arrêter de fumer après 1 à 2 semaines de traitement.

– La durée du traitement est de 12 semaines, et peut être prolongée de 12 semaines.

Posol. dose initiale: 0,5 mg p.j. en 1 prise pendant 3 jours, ensuite 1 mg p.j. en 2 prises pendant les 3 à 4 jours suivants, ensuite 2 mg p.j. en 2 prises

CHAMPPIX (Pfizer)

phase I
varénicline (tartrate) 0,5 mg
compr. pellic. (11)
phase II
varénicline (tartrate) 1 mg
compr. pellic. (14)
25 (11+14) R/ 49,95 €
varénicline (tartrate)
compr. pellic.
28 x 1 mg R/ 54,72 €
56 x 1 mg R/ 89,00 €
140 x 1 mg R/c! O 197,30 €

10.5.3. MÉDICAMENTS DE LA DÉPENDANCE AUX OPIOÏDES

Positionnement

– Voir *Folia novembre 2009* et *février 2010*.

– Le soutien psychosocial reste la pierre angulaire de la prise en charge du patient souffrant de dépendance aux opioïdes; les médicaments ont une place importante mais uniquement comme traitement adjuvant dans le sevrage et le traitement de substitution. Le soutien psychosocial améliore l'efficacité du traitement de substitution.

– La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes centraux et périphériques, peut être indiquée en milieu spécialisé dans la dépendance aux opioïdes après une phase initiale de désintoxication, afin de stabiliser la situation. Elle est aussi parfois utilisée dans le cadre de la prévention des rechutes dans l'alcoolisme (voir 10.5.1.).

– Un traitement de substitution consiste à remplacer l'usage illégal d'opioïdes par un usage contrôlé de méthadone (par voie orale) ou de buprénorphine (par voie sublinguale). L'objectif est de diminuer l'envie (*craving*) d'opioïdes (l'héroïne p. ex.) et de favoriser la réintégration sociale du toxicomane. La dose est augmentée progressivement jusqu'à atteindre une dose d'entretien optimale, souvent située entre 60 et 100 mg par jour pour la méthadone ou entre 12 et 24 mg par jour pour la buprénorphine. Un surdosage mais aussi un sous-dosage doivent être évités.

– Le traitement de substitution doit être supervisé par des personnes compétentes dans la problématique de la toxicomanie. Il importe de continuer à suivre le patient, et de délivrer les

médicaments dans un emballage sécurisé pour les enfants.

– La buprénorphine en association fixe avec la naloxone est utilisée par voie sublinguale comme traitement de substitution. Dans cette association, la buprénorphine est absorbée par voie sublinguale et la naloxone surtout par voie orale, de sorte que la naloxone n'atteint pas la circulation générale (suite à l'effet de premier passage hépatique) sauf en cas de surdosage important. En cas d'usage abusif par administration intraveineuse de comprimés écrasés de cette association, la naloxone va contrecarrer l'effet de la buprénorphine et provoquer des manifestations de sevrage.

– En cas de surdosage aigu aux opioïdes, on utilise la naloxone (voir 20.1.1.7.).

Contre-indications

– Méthadone et buprénorphine: celles des opioïdes (voir 8.3.).

– Naltrexone: utilisation concomitante d'opioïdes, insuffisance hépatique.

– Association buprénorphine + naloxone: insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

– Méthadone et buprénorphine: ceux des opioïdes (voir 8.3.).

– **Méthadone: allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes.** Pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, voir Intro.6.2.2.

– Naltrexone: troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil, agitation, douleurs articulaires, céphalées, rarement hallucinations.

– Apparition de manifestations de sevrage en cas d'administration d'un agoniste partiel (buprénorphine) tandis que l'agoniste pur (héroïne, méthadone) exerce encore une activité.

Grossesse et allaitement

– **Opioïdes: dépression respiratoire et manifestations de sevrage chez le nouveau-né.**

– L'utilisation d'opioïdes en période d'allaitement ne peut se faire qu'avec prudence.

– En ce qui concerne les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes, voir *Folia de décembre 2006*.

Interactions

– Méthadone et buprénorphine: les interactions des opioïdes (voir 8.3.).

– **Méthadone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).**

– Naltrexone: risque de manifestations graves de sevrage si des opioïdes sont encore utilisés ou ont été utilisés dans la semaine précédant l'instauration du traitement.

– La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– La méthadone est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Méthadone

La méthadone peut être prescrite en magistrale, p.ex. sous forme de gélules ou de sirop; les préparations magistrales à base de méthadone utilisées comme traitement de substitution dans le cadre d'une dépendance aux opioïdes ou d'un arrêt progressif des opioïdes, sont remboursées. Les formules mentionnées ici sont celles du «Formulaire Thérapeutique Magistral». Les comprimés de méthadone disponibles en spécialité (voir 8.3.1.) ne permettent pas d'adapter la dose.

Sirop 1 mg/ml (utiliser toujours la même concentration afin d'éviter les erreurs).

R/ Méthadone chlorhydrate cent milligrammes
Acide citrique anhydre 100 mg
Arôme de banane 100 mg
Glycérol 10 g
Sirop simple 40 g
Eau conservante q.s. ad 100 ml
(= 112 g)

Gélules (la dose journalière totale doit être intégrée dans une seule gélule; la quantité de 40 mg est utilisée ici comme exemple)

R/ Méthadone chlorhydrate quarante milligrammes
Guar 50 mg
Excipient diluant A (lactose monohydraté très fin 99,5 g + silice colloïdale anhydre 0,50 g)
q.s. pour 1 gélule

Buprénorphine

SUBUTEX (Indivior) ©

buprénorphine (chlorhydrate)
compr. subling.
7 x 2 mg R/b 10,78 €
7 x 8 mg R/b 23,36 €
(seulement pour le traitement de substitution;
assimilé aux stupéfiants)

Naltrexone

Posol. prévention de rechutes dans l'alcoolisme: 50 mg p.j. en 1 prise

NALTREXONE ACCORD (Accord) 018

naltrexone, chlorhydrate		
compr. pellic. (séc.)	R/	
28 x 50 mg		58,18 €

Buprénorphine + naloxone

SUBOXONE (Indivior) 01

buprénorphine (chlorhydrate) 2 mg		
naloxone (chlorhydrate) 0,5 mg		
compr. subling.		
7	R/b ⊖	11,73 €
28	R/b ⊖	32,01 €
buprénorphine (chlorhydrate) 8 mg		
naloxone (chlorhydrate) 2 mg		
compr. subling.		
7	R/b ⊖	26,97 €
28	R/b ⊖	87,81 €

(seulement pour le traitement de substitution; assimilé aux stupéfiants)

10.6. Antiparkinsoniens

Les médicaments suivants sont discutés:

- la lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase
- les agonistes dopaminergiques
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (inhibiteurs de la COMT)
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (inhibiteurs de la MAO-B)
- les anticholinergiques
- les associations.

Positionnement

– *Voir Folia de juillet 2012.*

– Les antiparkinsoniens constituent un traitement symptomatique; pour aucun médicament, un ralentissement de l'évolution de la maladie n'a été prouvé.

– Chez les patients de plus de 60 ans, les patients vulnérables, les patients présentant une comorbidité ou des symptômes sévères, on débute généralement le traitement avec la lévodopa + benserazide (un inhibiteur de la dopadécarboxylase). Chez les patients plus jeunes, on débute souvent avec un agoniste dopaminergique. Le choix de ce traitement initial n'influence pas les résultats à long terme; le choix du traitement initial doit donc se faire individuellement.

– Même lorsque l'on débute le traitement avec un autre médicament que la lévodopa, il faudra dans la plupart des cas y ajouter de la lévodopa au cours de l'évolution de la maladie.

– La lévodopa agit plus rapidement et est plus efficace que les agonistes dopaminergiques, mais avec la lévodopa, il existe à long terme un risque accru de complications motrices (dyskinésies, diminution de la durée de l'effet et «phénomène on-off»).

– On tente de limiter les complications motrices dues au traitement chronique par la lévodopa en répartissant la dose quotidienne de lévodopa en prises plus fréquentes. On peut aussi ajouter à la lévodopa un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la MAO-B ou un inhibiteur de la COMT; ceci permet de diminuer la dose de lévodopa.

– L'utilisation de préparations à base de lévodopa à libération prolongée ne retarde pas l'apparition de complications motrices; elles peuvent être utilisées le soir afin d'éviter l'akinésie nocturne.

– L'association lévodopa + carbidopa (un inhibiteur de la dopadécarboxylase) en administration continue au moyen d'une sonde duodénale, et l'apomorphine par voie sous-cutanée sont parfois utilisées en cas d'effet insuffisant des autres traitements.

– Les anticholinergiques sont surtout actifs contre les tremblements. Il n'est cependant pas démontré que leur efficacité sur les tremblements soit supérieure à celle de la lévodopa. Leur usage se limite aux patients jeunes en raison des nombreux effets indésirables.

– L'amantadine n'a qu'une place limitée comme antiparkinsonien. Elle est surtout utilisée dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa. Elle n'est plus disponible en Belgique, mais elle peut être importée de pays voisins.

– Chez beaucoup de patients parkinsoniens, des problèmes psychiques surviennent au cours de la maladie, principalement des symptômes psychotiques, de la dépression et des troubles cognitifs. Une diminution de la dose des médicaments (surtout des anticholinergiques) peut apporter une amélioration. Dans le cas d'une psychose, il existe des données sur l'efficacité de la clozapine (les mieux étayées) ou de la quétiapine (non mentionnées comme indication dans le RCP). Dans la dépression dans le contexte de la maladie de Parkinson, il existe peu de données positives sur les ATC.

10.6.1. LÉVODOPA + INHIBITEUR DE LA DOPADÉCARBOXYLASE

La lévodopa est un précurseur de la dopamine. La lévodopa est toujours associée à un inhibiteur périphérique de la dopadécarboxylase qui ne traverse

pas la barrière hémato-encéphalique afin de diminuer les effets indésirables périphériques de la dopamine (troubles gastro-intestinaux, plus rarement troubles du rythme cardiaque).

Positionnement

– *Voir 10.6.*

– La lévodopa + bensérazide (un inhibiteur de la dopadécarboxylase) est utilisée soit en monothérapie au stade précoce de la maladie de Parkinson, soit en association à d'autres antiparkinsoniens, et ce pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa. Dans la préparation utilisée en sonde duodénale, la lévodopa est associée à l'inhibiteur de la dopadécarboxylase carbidopa.

– L'effet sur la bradykinésie et la rigidité apparaît rapidement. Les tremblements sont souvent plus difficiles à traiter, et il faut parfois attendre plus longtemps avant d'obtenir une amélioration.

Contre-indications

– Infarctus du myocarde récent, arythmies sévères.

– Psychose.

– Glaucome à angle fermé.

Effets indésirables

– Effets indésirables précoces, dose-dépendants et souvent passagers: nausées, constipation, hypotension orthostatique.

– Les patients âgés en particulier peuvent aussi présenter des troubles psychiques, somnolence et endormissements soudains [voir *Folia de février 2003*], agitation, confusion, dépression.

– Après plusieurs années de traitement par la lévodopa, on constate chez beaucoup de patients une diminution progressive de la durée d'action («wearing-off» ou «aggravation de fin de dose»), des dyskinésies (mouvements involontaires anormaux) et des épisodes imprévisibles de survenue d'un effet ou d'absence d'effet («phénomène on-off»).

– Effets indésirables tardifs plus rares: hallucinations, insomnie, cauchemars, psychose et délire.

– Comportement compulsif avec entre autres boulimie, addiction aux jeux et hypersexualité: rare [voir *Folia de mars 2019*].

– Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (voir *Intro.6.2.5.*).

Grossesse et allaitement

– La lévodopa inhibe la sécrétion de prolactine, et peut dès lors inhiber la lactation.

Interactions

– Des repas riches en protéines peuvent diminuer la résorption de la lévodopa. A prendre de préférence avant ou 1 heure après le repas.

– Diminution de l'effet de la lévodopa en cas d'association aux antipsycho-

tiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprokinétiques.

– Augmentation de l'effet de la lévodopa avec les inhibiteurs de la COMT (voir 10.6.3.) et les inhibiteurs de la MAO-B (voir 10.6.4.) nécessitant parfois une réduction de la dose.

– Crises hypertensives en cas d'association à des inhibiteurs de la MAO non sélectifs.

– Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– Hypotension orthostatique exagérée en cas d'association à des antihypertenseurs et à d'autres médicaments à effet hypotenseur (comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) ou à l'alcool.

– Diminution de l'absorption de la lévodopa en cas de prise de fer; un intervalle entre la prise des deux substances est recommandé.

Précautions particulières

– La prudence s'impose lors d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme cardiaque et d'affections coronariennes, chez les patients atteints d'un glaucome à angle ouvert chronique, et dans une moindre mesure chez les diabétiques (dérégulation de la glycémie).

– Il faut éviter d'arrêter brutalement le traitement en raison du risque de syndrome malin des antipsychotiques.

– La dose doit être augmentée progressivement, surtout chez les personnes âgées.

Lévodopa + bensérazide

Posol. per os:
débiter par 50 à 100 mg de lévodopa 3 x p.j., à augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 400 à 800 mg p.j. en plusieurs prises (max. 1,6 g p.j.)

PROLOPA 125 (Roche)

lévodopa 100 mg bensérazide (chlorhydrate) 25 mg compr. disp. (séc.)			
100	R/b	Q	14,19 €
gél. lib. prol. HBS			
100	R/b	Q	14,19 €

PROLOPA 250 (Roche)

lévodopa 200 mg bensérazide (chlorhydrate) 50 mg compr. (séc. en 4)			
100	R/b	Q	20,08 €

Lévodopa + carbidopa

DUODOPA (AbbVie) ▽

lévodopa 20 mg/1 ml
carbidopa 5 mg/1 ml
gel gastro-ent.
7 x 100 ml U.H. [810 €]
(administration par sonde duodénale; médicament orphelin)

10.6.2. AGONISTES DOPAMINÉRIQUES

La bromocriptine est un dérivé de l'ergot; l'apomorphine, le pramipexole, le ropinirole et la rotigotine ne sont pas des dérivés de l'ergot.

Positionnement

- Voir 10.6.
- Les agonistes dopaminergiques sont utilisés soit en monothérapie au stade précoce de la maladie de Parkinson, soit en association à la lévodopa pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa. Ces agonistes dopaminergiques doivent être administrés à doses progressivement croissantes.
- Etant donné le risque de réactions fibrotiques avec les dérivés de l'ergot, la bromocriptine n'est certainement pas un premier choix (voir la rubrique «Effets indésirables»).
- L'apomorphine, qui est aussi un agoniste dopaminergique, est parfois utilisée par voie sous-cutanée pendant des périodes prolongées ou fréquentes d'akinésie réfractaire au traitement (périodes «off»). Elle est administrée en injections intermittentes ou en perfusion sous-cutanée.
- Certains agonistes dopaminergiques, surtout le ropinirole, le pramipexole et la rotigotine, sont parfois utilisés dans le *restless legs syndrome* ou syndrome des jambes sans repos [voir *Folia de février 2015*].

Contre-indications

- Bromocriptine: troubles psychotiques sévères ou antécédents de tels troubles; maladies cardio-vasculaires sévères, hypertension non contrôlée, hypertension artérielle gravidique, (pré-)éclampsie; réactions inflammatoires fibrotiques, valvulopathie.
- Ropinirol: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Les effets indésirables précoces de la lévodopa, p.ex.hypotension orthostatique, nausées, constipation et somnolence.
- Hallucinations ou réactions psychotiques: rare aux doses usuelles, mais plus fréquent chez les personnes âgées.

– Somnolence et endormissement soudain [voir *Folia de février 2003*]. Influence possible sur l'aptitude à la conduite.

- Comportement compulsif, p.ex.boulimie, jeux pathologiques et hypersexualité: fréquent [voir *Folia de mars 2019*].
- Oedème des membres inférieurs.
- Risque de syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt brutal (rare) (voir *Intro.6.2.5*).
- Bromocriptine: spasmes vasculaires, réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée [voir *Folia de juin 2003*].
- Rotigotine: réactions cutanées fréquentes avec les systèmes transdermiques.

Grossesse et allaitement

– Les agonistes dopaminergiques inhibent la sécrétion de prolactine, et peuvent dès lors inhiber la lactation (voir 6.8. et *Folia de novembre 2014*).

Interactions

- Diminution de l'effet des agonistes dopaminergiques en cas d'association aux antipsychotiques, à la tétrabénazine et, dans une moindre mesure, aux gastroprocinétiques.
- Sédation prononcée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Hypotension orthostatique en cas d'association à d'autres médicaments à effet hypotenseur (p.ex.les dérivés nitrés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) ou à l'alcool.
- La bromocriptine est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).
- Le ropinirole est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3*).

Précautions particulières

- Une échographie cardiaque est recommandée avant l'instauration d'un traitement par la bromocriptine, et est à répéter ensuite régulièrement.
- Un suivi rapproché s'impose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de maladie de Raynaud ou d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.
- Pramipexole et ropinirole: prudence chez les patients présentant des troubles psychiques ou une affection cardio-vasculaire sévère.
- Les dispositifs transdermiques à base de rotigotine contiennent de l'aluminium. En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque

de brûlure cutanée [voir *Folia de septembre 2012*].

Apomorphine

APO-GO-AMP (Eurogenerics)

apomorphine, chlorhydrate
sol. inj./perf. s.c. [amp.]
5 x 50 mg/5 ml R/b! O 144,91 €

APO-GO-PEN (Eurogenerics)

apomorphine, chlorhydrate
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
5 x 30 mg/3 ml R/b! O 173,77 €

APOMORPHINE HCL STEROP (Sterop)

apomorphine, chlorhydrate
sol. inj./perf. s.c. [amp.]
10 x 5 mg/1 ml R/ 32,46 €

Bromocriptine

Posol.

- maladie de Parkinson: 1,25 mg p.j. en 1 prise, augmenter progressivement jusqu'à max. 30 mg p.j. en 2 à 3 prises
- prévention et suppression de la lactation: 2 x p.j. 2,5 mg pendant 2 semaines ou 2 x p.j. 2,5 mg pendant 1 semaine suivi par 1 x p.j. 2,5 mg pendant 2 semaines

PARLODEL (Meda Pharma)

bromocriptine (mésilate)
compr. (séc.)
30 x 2,5 mg R/b! O 13,02 €
gél.
100 x 5 mg R/b! O 48,55 €
100 x 10 mg R/b! O 77,85 €

Pramipexole

Posol.

- maladie de Parkinson: 0,27 mg p.j., augmenter progressivement jusqu'à 3,3 mg p.j. en 3 prises; pour lib. prolongée: 0,26 à 3,15 mg p.j. en 1 prise
- *restless legs syndrome*: 0,09 mg, jusqu'à max. 0,54 mg p.j., 2 à 3 heures avant le coucher

MIRAPEXIN (Boehringer Ingelheim)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! O 15,49 €
100 x 0,7 mg R/b! O 76,66 €
compr. lib. prol.
30 x 0,26 mg R/b! O 19,44 €
30 x 1,05 mg R/b! O 46,92 €
100 x 1,05 mg R/b! O 105,06 €
30 x 2,1 mg R/b! O 82,34 €
100 x 2,1 mg R/b! O 196,00 €
100 x 3,15 mg R/b! O 286,96 €

OPRYMEA (KRKA)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! O 12,40 €
100 x 0,18 mg R/b! O 23,14 €
30 x 0,7 mg R/b! O 30,94 €
100 x 0,7 mg R/b! O 71,63 €
compr. lib. prol.
30 x 0,26 mg R/b! O 15,57 €
100 x 0,26 mg R/b! O 32,55 €
30 x 0,52 mg R/b! O 26,03 €
100 x 0,52 mg R/b! O 58,58 €
30 x 1,05 mg R/b! O 41,90 €
100 x 1,05 mg R/b! O 100,05 €
100 x 1,57 mg R/b! O 145,02 €
30 x 2,1 mg R/b! O 77,33 €
100 x 2,1 mg R/b! O 191,01 €

PRAMIPEXOLE EG (Eurogenerics)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
100 x 0,18 mg R/b! O 24,20 €

PRAMIPEXOLE MYLAN (Mylan)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! O 12,40 €
100 x 0,18 mg R/b! O 27,56 €
100 x 0,7 mg R/b! O 71,63 €

PRAMIPEXOLE TEVA (Teva)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! O 12,40 €
100 x 0,18 mg R/b! O 25,09 €

PRAMIPEXOL SANDOZ (Sandoz)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. lib. prol. Retard
30 x 0,26 mg R/b! O 15,57 €
30 x 1,05 mg R/b! O 41,90 €
100 x 1,05 mg R/b! O 100,05 €
100 x 2,1 mg R/b! O 191,01 €
100 x 3,15 mg R/b! O 281,95 €

PRAMIPEXOL TEVA (Teva)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. lib. prol.
30 x 0,26 mg R/b! O 15,57 €
100 x 1,05 mg R/b! O 100,05 €
100 x 2,1 mg R/b! O 191,01 €
100 x 3,15 mg R/b! O 281,95 €

SIFROL (Boehringer Ingelheim)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! O 21,83 €
100 x 0,18 mg R/b! O 47,35 €

SIFROL (PI-Pharma)

pramipexole (dichlorhydrate)
compr. (séc.)
30 x 0,18 mg R/b! O 21,83 €
100 x 0,18 mg R/b! O 47,35 €
(importation parallèle)

Ropinirole*Posol.*

- maladie de Parkinson: 0,75 mg p.j., augmenter progressivement jusqu'à 9 mg (max. 24 mg) p.j. en 3 prises; pour lib. prolongée: 2 à 8 mg (jusqu'à max. 24 mg) p.j. en 1 prise
- *restless legs syndrome*: 0,25 à 2 mg p.j. avant le coucher

REQUIP (GSK) \mathcal{G} ₁ \mathcal{D}

ropinirole (chlorhydrate)	
compr. pellic.	
84 x 1 mg	R/b! \mathcal{E} 22,99 €
84 x 2 mg	R/b! \mathcal{E} 32,75 €
84 x 5 mg	R/b! \mathcal{E} 66,30 €
compr. lib. prol. Modutab	
28 x 2 mg	R/b! \mathcal{E} 14,42 €
84 x 4 mg	R/b! \mathcal{E} 54,35 €
84 x 8 mg	R/b! \mathcal{E} 101,08 €

ROPINIROLE MYLAN (Mylan) \mathcal{G} ₁ \mathcal{D}

ropinirole (chlorhydrate)	
compr. pellic. (séc.)	
84 x 0,25 mg	R/b! \mathcal{E} 9,18 €
84 x 1 mg	R/b! \mathcal{E} 22,99 €
84 x 2 mg	R/b! \mathcal{E} 32,75 €

ROPINIROL SANDOZ (Sandoz) \mathcal{G} ₁ \mathcal{D}

ropinirole (chlorhydrate)	
compr. lib. prol.	
28 x 2 mg	R/b! \mathcal{E} 13,86 €
84 x 2 mg	R/b! \mathcal{E} 31,83 €
84 x 4 mg	R/b! \mathcal{E} 54,35 €
84 x 8 mg	R/b! \mathcal{E} 101,08 €

Rotigotine*Posol.* remplacer le système transdermique toutes les 24 heures

- maladie de Parkinson: 2 mg/24h, augmenter progressivement jusqu'à max. 16 mg/24h
- *restless legs syndrome*: 1 mg/24h, augmenter progressivement jusqu'à max. 3 mg/24h (1 mg et 3 mg non commercialisés)

NEUPRO (UCB)

rotigotine	
dispositif transderm.	
28 x 2 mg/24 h (4,5 mg/10 cm ²)	R/ 108,54 €
28 x 4 mg/24 h (9 mg/20 cm ²)	R/ 130,15 €
28 x 6 mg/24 h (13,5 mg/30 cm ²)	R/ 151,76 €
28 x 8 mg/24 h (18 mg/40 cm ²)	R/ 173,44 €
(contient: aluminium)	

10.6.3. INHIBITEURS DE LA COMT

L'entacapone et la tolcapone sont des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT); ils freinent le métabolisme de la lévodopa et prolongent son action.

Positionnement

- Voir 10.6.
- Les inhibiteurs de la COMT n'exercent pas d'effet antiparkinsonien; ils n'ont un intérêt qu'en association avec la

lévodopa pour diminuer l'akinésie de fin de dose, mais au risque de majorer les dyskinésies.

- La tolcapone n'est pas un médicament de premier choix en raison de son hépatotoxicité; elle doit être réservée aux patients chez lesquels un inhibiteur de la COMT est indiqué, mais chez qui l'entacapone n'est pas efficace ou n'est pas supportée [voir *Folia de juin 2006*].

Contre-indications

- Phéochromocytome.
- Antécédents de syndrome malin des antipsychotiques ou de rhabdomyolyse non traumatique.
- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Augmentation des effets dopaminergiques (dyskinésies, nausées, anorexie, troubles du sommeil) en cas d'association à la lévodopa; la dose de lévodopa doit parfois être réduite.
- Troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée (colite lymphocytaire).
- Hypotension orthostatique.
- Syndrome malin des antipsychotiques en cas d'arrêt ou de réduction brutale de la dose (rare) (voir *Intro.6.2.5.*).
- Élévation des enzymes hépatiques (rare).
- **Tolcapone: aussi hépatite fulminante (rare).**

Précautions particulières

- Une diminution de la dose de lévodopa ou d'autres antiparkinsoniens associés peut être nécessaire.
- Tolcapone: un contrôle de la fonction hépatique s'impose avant et régulièrement pendant le traitement.

Entacapone

Posol. 200 mg avec chaque dose de lévodopa (max. 2 g p.j.)

COMTAN (Novartis Pharma)

entacapone	
compr. pellic.	
100 x 200 mg	R/b! \mathcal{O} 82,27 €

Tolcapone

Posol. 300 mg p.j. en 3 prises

TASMAR (Meda Pharma) ∇

tolcapone	
compr. pellic.	
100 x 100 mg	R/b! \mathcal{O} 118,15 €

10.6.4. INHIBITEURS DE LA MAO-B

Le safinamide, la sélégiline et la rasagiline sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B), qui est en grande partie responsable de la biotransformation de la dopamine. Le safinamide réduit également la libération anormale de glutamate.

Positionnement

– Voir 10.6.

– La sélégiline et la rasagiline sont utilisées dans la maladie de Parkinson soit en monothérapie pour postposer l'utilisation de lévodopa, soit en association à la lévodopa pour limiter les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.

– Le safinamide est uniquement utilisé en association à la lévodopa pour contrecarrer les complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa [voir *Folia de mai 2016*].

Contre-indications

– Traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs de la MAO.
– Rasagiline: insuffisance hépatique.
– Safinamide: insuffisance hépatique, rétinopathie.

Effets indésirables

– Effets centraux: céphalées, insomnie, agitation, hallucinations, tremblements.
– Hypotension.
– Précordialgies.
– Troubles gastro-intestinaux.
– Myopathie.
– Rash, sécheresse de la bouche, stomatite.
– Troubles mictionnels.
– Augmentation des dyskinésies en association à la lévodopa; la dose de lévodopa doit être diminuée.
– Safinamide: aussi troubles oculaires, cataracte.

Interactions

– Crises hypertensives en cas de prise d'aliments riches en tyramine et de sympathicomimétiques: rare.
– Syndrome sérotoninergique en cas d'association à des médicaments à effet sérotoninergique, surtout les ISRS (voir *Intro.6.2.4.*), moins qu'avec les inhibiteurs de la MAO non sélectifs.
– La rasagiline est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– La prudence s'impose en cas d'hypertension, d'arythmie ou d'angine de

poitrine, ainsi que chez les patients psychotiques.

– Il faut éviter de prendre ces médicaments le soir.

Rasagiline

Posol. 1 mg p.j. en 1 prise le matin

AZILECT (Teva)

rasagiline (mésilate)		
compr.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	139,96 €

AZILECT (PI-Pharma)

rasagiline (mésilate)		
compr.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	139,96 €
(importation parallèle)		

RASAGILINE AB (Aurobindo)

rasagiline (hémitartrate)		
compr.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	139,96 €

RASAGILINE EG (Eurogenerics)

rasagiline (hémitartrate)		
compr. pellic.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	139,96 €

RASAGILINE KRKA (KRKA)

rasagiline (hémitartrate)		
compr.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	139,95 €

RASAGILIN SANDOZ (Sandoz)

rasagiline (hémitartrate)		
compr.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	49,07 €
98 x 1 mg	R/b! ⊖	123,62 €

Safinamide

Posol. 100 mg p.j. en 1 prise le matin

XADAGO (Zambon) ▼

safinamide (méthanesulfonate)		
compr. pellic.		
30 x 50 mg	R/b! ○	105,01 €
100 x 50 mg	R/b! ○	264,61 €
30 x 100 mg	R/b! ○	105,01 €
100 x 100 mg	R/b! ○	264,61 €

Sélégiline

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 à 2 prises

ELDEPRYL (Orion) Ⓞ

sélégiline, chlorhydrate		
compr.		
60 x 5 mg	R/b! ○	46,01 €
30 x 10 mg	R/b! ○	46,01 €

10.6.5. ANTICHOLINERGIQUES

Seuls les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson et dans les dystonies aiguës médicamenteuses

sont repris ici. D'autres anticholinergiques sont décrits en 1.8.4.1. (*atropine*), 3.2. (*spasmolytiques*) et 7.1. (*médicaments de l'instabilité vésicale*).

Positionnement

– Voir 10.6.

– Les anticholinergiques à action centrale sont encore parfois utilisés dans la maladie de Parkinson, principalement pour lutter contre les tremblements. Les anticholinergiques sont parfois utilisés seuls, surtout en début de traitement; ils sont toutefois le plus souvent associés à la lévodopa.

– Les anticholinergiques sont aussi utilisés, par voie intramusculaire ou intraveineuse, dans le traitement des dystonies aiguës induites par des antipsychotiques ou des substances apparentées telles que le métoclopramide et l'alizapride. Actuellement, aucun anticholinergique à usage parentéral n'est disponible en Belgique.

– Les anticholinergiques sont parfois utilisés par voie orale pour contrecarrer les effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques utilisés de manière chronique; il est préférable de ne pas les administrer systématiquement étant donné qu'ils peuvent provoquer ou aggraver les dyskinésies tardives (voir 10.2., rubrique «Effets indésirables»).

Contre-indications

– Celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Effets indésirables

– Les effets indésirables anticholinergiques classiques (voir Intro.6.2.3.).

Grossesse et allaitement

– **Effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire) chez le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère juste avant la naissance.**

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique (voir Intro.6.2.3.).

Précautions particulières

– Un usage abusif d'anticholinergiques dû à leurs propriétés hallucinogènes et euphorisantes à doses élevées a été décrit.

– La prudence s'impose chez les personnes âgées vu le risque accru de confusion et d'autres effets indésirables anticholinergiques.

Bipéridène

Posol. 2 mg p.j. en 2 prises, augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 12 mg p.j. en 3 prises

AKINETON (SIT)

bipéridène, chlorhydrate compr. (séc.)		
20 x 2 mg	R/b O	5,91 €
50 x 2 mg	R/b O	7,10 €

Procyclidine

Posol. 7,5 mg p.j. en 3 prises, augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 30 mg p.j. en 3 prises

KEMADRIN (Aspen)

procyclidine, chlorhydrate compr. (séc.)		
100 x 5 mg	R/b O	8,40 €

Trihexyphénidyle

Posol. 1 mg en 1 prise, augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique jusqu'à 6 à 10 mg p.j. en 3 prises

ARTANE (Pharma Logistics)

trihexyphénidyle, chlorhydrate compr. (séc.)		
50 x 2 mg	R/b O	6,59 €
50 x 5 mg	R/b O	8,45 €

10.6.6. ASSOCIATIONS

Positionnement

– Voir 10.6.

– L'association à base de lévodopa, carbidopa et entacapone peut être utilisée dans la maladie de Parkinson chez les patients qui présentent des complications motrices dues à l'utilisation chronique de lévodopa.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Ceux des constituants.

Posologie

– La posologie doit être adaptée en fonction de la dose nécessaire de lévodopa (voir 10.6.1.).

CORBILTA (Sandoz)

lévodopa 50 mg
carbidopa 12,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊖ 48,92 €

lévodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊖ 52,07 €

lévodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊖ 55,22 €

lévodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊖ 56,85 €

STALEVO (Orion)

lévodopa 50 mg
carbidopa 12,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊙ 56,19 €

lévodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊙ 59,52 €

lévodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊙ 62,83 €

lévodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊙ 64,53 €

LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE EG
(Eurogenerics)

lévodopa 50 mg
carbidopa 12,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊖ 51,19 €

lévodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊖ 54,51 €

lévodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊖ 57,80 €

lévodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊖ 59,53 €

STALEVO (Pi-Pharma)

lévodopa 50 mg
carbidopa 12,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊙ 56,19 €

lévodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊙ 59,52 €

lévodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊙ 62,53 €

lévodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100 R/b! ⊙ 64,26 €
(distribution parallèle)

10.7. Antiépileptiques

Les antiépileptiques peuvent être classés en fonction de différents critères. Une classification appropriée d'un point de vue clinique est celle basée sur le spectre d'activité.

– Antiépileptiques avec un large spectre d'activité, efficaces dans plusieurs types de crises:

- l'acide valproïque et le valproate
- la lamotrigine
- le lévétiracétam et le brivaracétam
- le topiramate
- le pérampandol.

– Antiépileptiques avec un spectre d'activité étroit, p.ex. efficaces dans les crises focales ou dans les crises tonico-cloniques sans myoclonies et sans absences:

- la carbamazépine et l'oxcarbazépine
- la gabapentine
- la prégabaline
- le phénéturide
- le phénobarbital et la primidone
- la phénytoïne
- la tiagabine
- le lacosamide.

– Autres antiépileptiques:

- l'éthosuximide
- le felbamate
- le rufinamide
- le stiripentol
- la vigabatrine
- certaines benzodiazépines (*voir 10.1.1.*).

Positionnement

– *Epilepsie*

• *Voir Folia d'avril 2009.*

• La prise en charge de l'épilepsie comporte d'une part le traitement aigu des crises convulsives tonico-cloniques, et d'autre part l'instauration éventuelle d'un traitement préventif chronique. Le traitement des crises tonico-cloniques prolongées ou répétées repose en première intention sur l'administration d'une benzodiazépine (*voir 10.1.1. et Folia de septembre 2015*). Le traitement d'entretien de l'épilepsie fait appel à des antiépileptiques.

• Tous les antiépileptiques ont des effets indésirables potentiellement graves. La décision d'instaurer un traitement antiépileptique de longue durée ne doit être prise que si le diagnostic d'épilepsie est bien établi.

• Chez bon nombre de patients ayant présenté pour la première fois une crise épileptique, l'expectative semble justifiée: le fait de ne pas instaurer immédiatement un traitement antiépileptique chronique ne semble pas influencer négativement l'évolution de l'épilepsie à long terme. Un traitement antiépileptique chronique est cependant presque toujours indiqué dès que le diagnostic d'épilepsie a été établi.

• En principe, on débute le traitement antiépileptique de préférence par une monothérapie avec adaptation de la posologie, éventuellement en se basant sur les concentrations plasmatiques. Dans certains syndromes épileptiques, un traitement faisant appel à plusieurs antiépileptiques sera cependant nécessaire.

• Chez la femme, ce choix pose des problèmes spécifiques, entre autres en ce qui concerne le risque de tératogénéité (*voir la rubrique «Grossesse et allaitement»*).

• Il n'est pas établi à quel moment il convient d'arrêter un traitement antiépileptique chronique; cette décision doit être prise individuellement. Le traitement ne sera généralement pas interrompu brutalement.

– *Autres indications*

• Douleurs neuropathiques chroniques: carbamazépine, gabapentine, prégabaline (*voir 8.1. et Fiche de Transparence «Douleurs neuropathiques»*).

• Troubles bipolaires: carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque et valproate (*voir 10.3.6.*).

- Traitement préventif de la migraine: acide valproïque, valproate, topiramate (voir 10.9.2.).
- Anxiété généralisée: la prégabaline a une place limitée chez l'adulte (voir 10.1.).

Effets indésirables

– Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.

- Troubles hématologiques, troubles électrolytiques, troubles hépatiques, atteintes ostéo-articulaires et, surtout chez les personnes âgées, troubles cognitifs: fréquent.
- Troubles du comportement et de l'humeur, y compris des idées suicidaires.
- Troubles du rythme cardiaque ou de la conduction avec plusieurs antiépileptiques.
- Troubles oculaires sévères (restriction du champ visuel périphérique, glaucome, dépôts pigmentaires au niveau de la rétine) avec certains antiépileptiques.
- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec plusieurs antiépileptiques.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*-syndrome (Syndrome DRESS, voir Intro.6.2.6.), surtout avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la lamotrigine.

Grossesse et allaitement

– **Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénéicité.** Dans bon nombre de cas, ce risque ne justifie pas l'arrêt du traitement étant donné que ce risque doit être mis en balance avec le risque pour le fœtus des crises épileptiques chez la mère. Il n'est pas clairement établi dans quelle mesure elle-même augmente le risque de malformations congénitales majeures: si ce risque existe, on estime qu'il est très faible.

– **L'acide valproïque doit être évité pendant la grossesse.** Il est associé à un risque plus important de malformations congénitales par rapport aux autres antiépileptiques [voir *Folia de décembre 2014 et Folia de mars 2015*].

– Avec la carbamazépine, l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne, la prégabaline et le topiramate, il existe aussi des données indiquant clairement un risque accru de malformations congénitales.

– Sur base des données actuelles, la lamotrigine, du moins à faible dose, et le lévétiracétam paraissent moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques.

– Des effets à long terme sur le cerveau et le comportement de l'enfant sont décrits avec certains antiépileptiques (surtout l'acide valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne); le risque paraît le plus élevé avec l'acide valproïque.

– Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et sans désir de grossesse, une contraception efficace est recommandée, en tenant compte des interactions potentielles. Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et ayant un désir de grossesse, il importe d'évaluer le traitement, en concertation avec la patiente et de préférence suffisamment longtemps avant la conception. Lorsque le traitement antiépileptique est poursuivi chez une femme enceinte, il convient d'opter si possible pour un seul antiépileptique, à la plus faible dose possible; l'acide valproïque ne peut être utilisé que lorsque d'autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.

– Lors d'un traitement antiépileptique, un supplément de 4 mg d'acide folique par jour doit être prescrit dès l'arrêt de la contraception et certainement dès la période péri-conceptionnelle (voir 14.2.2.6.).

Interactions

– Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– Diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, peut-être aussi carbamazépine et phénéturide) lors de la prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour).

– Beaucoup d'antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques, ce qui peut mener à de nombreuses interactions avec d'autres médicaments (entre autres des contraceptifs), avec la vitamine D et entre les antiépileptiques eux-mêmes.

Précautions particulières

– L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique; la diminution de la dose doit

être progressive, en particulier pour le phénobarbital, la primidone, la vigabatrine et les benzodiazépines.

Posologie

– La posologie utilisée dans l'épilepsie n'est mentionnée ici que pour les antiépileptiques les plus couramment utilisés. Une posologie est aussi donnée pour certaines autres indications des antiépileptiques, p.ex. les douleurs neuropathiques, la névralgie du trijumeau, la migraine.

– Les posologies mentionnées ne sont données qu'à titre indicatif et doivent être adaptées individuellement. Aucune posologie n'est mentionnée pour les enfants.

10.7.1. ANTIÉPILEPTIQUES AVEC UN LARGE SPECTRE D'ACTIVITÉ

10.7.1.1. Acide valproïque et valproate

Positionnement

– Voir 10.7.

– L'acide valproïque/valproate est le premier choix (sauf en cas de grossesse) dans de nombreuses formes d'épilepsie généralisée idiopathique, se manifestant par des absences, des myoclonies ou des crises tonico-cloniques généralisées, sauf en cas de (désir de) grossesse. C'est aussi un premier choix dans les crises focales avec ou sans généralisation secondaire, ainsi que dans certains syndromes chez l'enfant.

– L'acide valproïque/valproate est aussi utilisé dans le traitement prophylactique de la migraine (voir 10.9.2.), mais cette indication ne figure pas dans le RCP.

– L'acide valproïque/valproate est également utilisé dans les troubles bipolaires (voir 10.3.6.), mais cette indication ne figure pas dans tous les RCP.

– L'acide valproïque est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Chez les filles et les femmes en âge de procréer, l'acide valproïque ne doit être utilisé que si des mesures de précaution strictes faisant partie d'un programme de prévention de la grossesse ont été prises [voir *Folia de juin 2018*].

Indications (synthèse du RCP)

– Épilepsie généralisée idiopathique.
– Crise focale avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

– **Grossesse.**
– Insuffisance hépatique.
– Risque accru d'hémorragie et troubles hémorragiques.
– Certaines maladies mitochondriales; ne pas utiliser dès lors chez des jeunes enfants avec des troubles du développement d'étiologie inconnue.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée: fréquent.

– Prise de poids: fréquent.

– Perte de cheveux (réversible).

– Effets néfastes sur la vigilance et les fonctions cognitives, tremblements, vertiges.

– Insuffisance hépatique aiguë, surtout chez les très jeunes enfants atteints d'une épilepsie sévère et sous polymédication (surtout en cas de prise concomitante de phénytoïne), et le plus souvent au cours des premières semaines de traitement.

– Thrombopénie avec des troubles de la coagulation et de l'hémostase.

– Pancréatite.

– Menstruations irrégulières chez les adolescentes.

– Encéphalopathie en cas d'augmentation brutale de la dose.

– Manifestation clinique ou aggravation de certaines maladies mitochondriales.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. et *Folia de juin 2018*

– **La grossesse est une contre-indication. L'acide valproïque est associé à un risque plus important de malformations congénitales par rapport aux autres antiépileptiques avec entre autres des anomalies au niveau du tube neural (entre autres *spina bifida*) en cas d'utilisation pendant le premier trimestre.**

– Thrombopénie, perturbation de l'agrégation plaquettaire, diminution du fibrinogène et hépatotoxicité chez le fœtus et le nouveau-né en cas d'utilisation par la mère.

– L'exposition in utero à l'acide valproïque peut influencer négativement les fonctions cognitives des enfants et augmenter le risque de troubles du comportement et d'autisme.

– L'acide valproïque/valproate ne passe pas dans le lait maternel.

Interactions

– Voir 10.7.

– Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate en cas d'association à des carbapénèmes.

– Augmentation des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et du phénobarbital en cas d'association à l'acide valproïque/valproate.

– Augmentation du risque d'encéphalopathie en association à la phénytoïne, au phénobarbital ou au topiramate.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

– Les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être mesurées avant d'instaurer le traitement, et contrôlées tous les 3 mois lors de la première année de traitement, puis une fois par an; chez l'enfant, chaque mois pendant les 6 premiers mois.

– En cas d'hypoalbuminémie et chez les personnes âgées, utiliser des doses plus faibles, et ce en fonction de l'effet clinique.

Posologie

– Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont comprises entre 50 et 100 µg/ml, mais sont plus basses chez les personnes âgées et en cas d'hypo-protéinémie.

Posol. per os:

épilepsie: 10 mg d'acide valproïque ou de valproate/kg/jour; augmenter progressivement jusqu'à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises (en 1 à 2 prises pour lib. prolongée)

CONVULEX (Takeda) ▼ ▼

acide valproïque gél. gastro-résist.		
100 x 300 mg	R/a 	12,88 €
100 x 500 mg	R/a 	18,19 €

DEPAKINE (Sanofi Belgium) ▼ ▼

valproate, sodium compr. gastro-résist. Enteric		
100 x 150 mg	R/a 	8,46 €
100 x 300 mg	R/a 	10,32 €
100 x 500 mg	R/a 	14,66 €
sirop sol.		
300 ml 300 mg/5 ml	R/a 	9,32 €
sol.		
60 ml 300 mg/1 ml	R/a 	9,93 €
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]		
1 x 400 mg + 4 ml solv.	R/a 	10,63 €
acide valproïque 87 mg valproate, sodium 200 mg		
compr. lib. prol. (séc.) Chrono 300		
50	R/a 	9,03 €
acide valproïque 145 mg valproate, sodium 333 mg		
compr. lib. prol. (séc.) Chrono 500		
50	R/a 	12,09 €

VALPROATE EG (Eurogenerics) ▼ ▼

acide valproïque 87 mg valproate, sodium 200 mg		
compr. lib. prol. (séc.) Retard 300		
50	R/a 	9,03 €
100	R/a 	12,87 €
acide valproïque 145 mg valproate, sodium 333 mg		
compr. lib. prol. (séc.) Retard 500		
50	R/a 	12,09 €
100	R/a 	18,35 €

VALPROATE MYLAN (Mylan) ▼ ▼

valproate, sodium sol. inj./perf. i.v. [amp.]		
5 x 300 mg/3 ml	R/a 	23,92 €
5 x 1 g/10 ml	R/a 	64,56 €

VALPROATE SANDOZ (Sandoz) ▼ ▼

acide valproïque 87 mg valproate, sodium 200 mg		
compr. lib. prol. (séc.) 300		
100	R/a 	13,13 €
acide valproïque 145 mg valproate, sodium 333 mg		
compr. lib. prol. (séc.) 500		
100	R/a 	18,75 €

10.7.1.2. Lamotrigine

Positionnement

– Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement de l'épilepsie focale ou généralisée et du syndrome de Lennox-Gastaut, et en monothérapie pour le traitement des absences.

– Chez les patients âgés de plus de 12 ans: en monothérapie ou comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement de l'épilepsie généralisée ou focale et du syndrome de Lennox-Gastaut.

– Prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires (voir 10.3.6.).

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Rash (très fréquent); risque majoré en cas d'augmentation trop rapide de la dose ou en association avec l'acide valproïque/valproate. Rarement autres lésions cutanées, telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS.

– Nausées, céphalées, somnolence, vertiges et méningite aseptique.

– Ataxie, tremblements, diplopie.

– Aggravation de certains types de myoclonies et de certains syndromes épileptiques.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

– Sur base des données actuelles, la lamotrigine, du moins à faible dose,

paraît moins toxique pour le fœtus que les autres antiépileptiques.

– Pendant la grossesse, les taux plasmatiques de lamotrigine peuvent considérablement baisser de sorte qu'une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

– La lamotrigine passe dans le lait maternel, mais ne provoque pas de somnolence chez l'enfant.

Interactions

– Voir 10.7.

– Risque accru de rash en cas de traitement concomitant par l'acide valproïque/valproate.

– Diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à des contraceptifs oraux et des inducteurs de l'UDP-glucuronyltransférase (entre autres carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine).

– Augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à l'acide valproïque/valproate.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

Posol. prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires: dose initiale de 12,5 à 25 mg p.j., augmenter en plusieurs semaines jusqu'à 100 à 400 mg p.j., en fonction de la comédication utilisée.

LAMBIPOL (GSK)

lamotrigine compr. à croquer/disp. Starter-Pack 42 x 25 mg	R/b! ⊕	12,56 €
compr. à croquer/disp. 60 x 25 mg	R/b! ⊕	16,00 €
60 x 50 mg	R/b! ⊕	22,75 €
60 x 100 mg	R/b! ⊕	38,94 €
60 x 200 mg	R/b! ⊕	71,36 €

LAMBIPOL (PI-Pharma)

lamotrigine compr. à croquer/disp. 60 x 100 mg	R/b! ⊕	38,94 €
60 x 200 mg (importation parallèle)	R/b! ⊕	71,36 €

LAMICTAL (GSK)

lamotrigine compr. à croquer/disp. 30 x 2 mg	R/a! ⊕	6,91 €
30 x 5 mg	R/a! ⊕	6,91 €
30 x 25 mg	R/a! ⊕	9,48 €
90 x 50 mg	R/a! ⊕	27,51 €
90 x 100 mg	R/a! ⊕	42,34 €
30 x 200 mg	R/a! ⊕	34,50 €

LAMICTAL (PI-Pharma)

lamotrigine compr. à croquer/disp. 90 x 50 mg	R/a! ⊕	27,51 €
90 x 100 mg (importation parallèle)	R/a! ⊕	42,34 €

LAMOTRIGINE EG (Eurogenerics)

lamotrigine compr. à croquer/disp. 30 x 25 mg	R/a! b! ⊕	10,20 €
90 x 50 mg	R/a! b! ⊕	26,98 €
90 x 100 mg	R/a! b! ⊕	41,45 €
90 x 200 mg	R/a! b! ⊕	64,18 €

LAMOTRIGINE SANDOZ (Sandoz)

lamotrigine compr. à croquer/disp. 30 x 25 mg	R/a! b! ⊕	9,35 €
90 x 50 mg	R/a! b! ⊕	26,98 €
90 x 100 mg	R/a! b! ⊕	41,45 €
30 x 200 mg	R/a! b! ⊕	33,81 €
90 x 200 mg	R/a! b! ⊕	76,30 €

10.7.1.3. Lévétiracétam et analogues

Positionnement

– Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Lévétiracétam

- En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle à partir de l'âge de 16 ans.

- Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans l'épilepsie partielle à partir de l'âge de 1 mois, et dans les crises tonico-cloniques et l'épilepsie avec myoclonies à partir de l'âge de 12 ans.

– Brivaracétam

- Comme traitement adjuvant (*add-on*) dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Somnolence, fatigue, vertiges et irritabilité (fréquent).

– Céphalées, troubles gastro-intestinaux.

– Lévétiracétam: aussi rash, diplopie et thrombopénie (rare).

– Brivaracétam: aussi syndrome grippal et infections respiratoires, neutropénie.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

Interactions

– Voir 10.7.

– Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques décrites pour le lévétiracétam.

– Le brivaracétam est un substrat du CYP2C9, mais le risque d'interactions semble limité et concerne surtout l'usage concomitant de rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

BRIVIACT (UCB) ▼

brivaracétam			
compr. pellic.			
14 x 10 mg	R/a!	○	29,70 €
56 x 25 mg	R/a!	○	98,26 €
56 x 50 mg	R/a!	○	98,26 €
56 x 75 mg	R/a!	○	98,26 €
56 x 100 mg	R/a!	○	98,26 €
sirop sol.			
300 ml 10 mg/1 ml	R/a!	○	105,27 €

KEPPRA (UCB) ▽

lévétiracétam			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	28,01 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	49,51 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	70,99 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,77 €
sirop sol.			
150 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	20,06 €
(+ ser. doseuse 1 ml)			
150 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	20,06 €
(+ ser. doseuse 3 ml)			
300 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	32,31 €
(+ ser. doseuse 10 ml)			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
10 x 500 mg/5 ml	R/a!	⊖	65,02 €

KEPPRA (Pl-Pharma) ▽

lévétiracétam			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 500 mg	R/a!	⊖	49,51 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,77 €
(importation parallèle)			

LEVETIRACETAM ACCORD (Accord)

lévétiracétam			
compr. pellic. (séc.)			
200 x 1 g	R/a!	⊖	136,80 €

LEVETIRACETAM ACTAVIS (Actavis)

lévétiracétam			
compr. pellic.			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	28,01 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	49,51 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	70,99 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,77 €

LEVETIRACETAM SANDOZ (Sandoz)

lévétiracétam			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	27,98 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	49,48 €
200 x 500 mg	R/a!	⊖	74,18 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	70,98 €
200 x 750 mg	R/a!	⊖	105,85 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,76 €
200 x 1 g	R/a!	⊖	136,80 €
sirop sol.			
300 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	32,31 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
10 x 500 mg/5 ml	R/a!	⊖	65,00 €

LEVETIRACETAM TEVA (Teva)

lévétiracétam			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	27,94 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	70,91 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,71 €

10.7.1.4. Topiramate**Positionnement**

– Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

– En monothérapie à partir de 6 ans ou comme traitement adjuvant (*add-on*) à partir de 2 ans dans l'épilepsie focale ou dans les crises tonico-cloniques, et dans les formes réfractaires du syndrome de Lennox-Gastaut.

– Traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte (voir 10.9.2.).

Contre-indications

– Grossesse en cas d'utilisation comme traitement prophylactique de la migraine vu l'existence d'alternatives.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Surtout ralentissement des fonctions cognitives (p.ex. difficultés à trouver les mots), somnolence, fatigue, tremblements, ataxie, vertiges, céphalées, perte de poids; plus rarement lithiase rénale, glaucome aigu et acidose métabolique.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant l'administration périconceptionnelle d'acide folique).

– Forte suspicion d'un effet tératogène (surtout fente labiale/palatine, aussi mort foetale).

– La grossesse est une contre-indication absolue en cas d'utilisation de topiramate comme traitement prophylactique de la migraine. En cas d'épilepsie, il doit être évité durant la grossesse dans la mesure du possible.

Interactions

– Voir 10.7.

– Le topiramate est un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 10.7.

– Prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou des antécédents de lithiase rénale.

Posol. migraine: débuter par 25 mg p.j. en 1 prise et augmenter progressivement jusqu'à 100 mg p.j. en 2 prises

TOPAMAX (Janssen-Cilag)

topiramate			
compr. pellic.			
60 x 25 mg	R/a!	⊖	15,74 €
100 x 25 mg	R/a!	⊖	21,10 €
60 x 50 mg	R/a!	⊖	22,86 €
100 x 50 mg	R/a!	○	30,68 €
60 x 100 mg	R/a!	⊖	32,75 €
100 x 100 mg	R/a!	⊖	45,33 €
gél.			
60 x 15 mg	R/a!	⊖	10,93 €
60 x 25 mg	R/a!	⊖	15,74 €
60 x 50 mg	R/a!	⊖	22,86 €

TOPIRAMATE EG (Eurogenerics) 

topiramate		
compr. pellic. (séc.)		
60 x 25 mg	R/a!b! ⊕	15,74 €
100 x 25 mg	R/a!b! ⊕	19,75 €
compr. pellic.		
100 x 50 mg	R/a!b! ⊕	25,18 €
60 x 100 mg	R/a! ⊕	32,75 €
100 x 100 mg	R/a! ⊕	45,33 €

TOPIRAMATE SANDOZ (Sandoz) 

topiramate		
compr. pellic.		
60 x 25 mg	R/a!b! ⊕	14,47 €
100 x 25 mg	R/	19,64 €
60 x 50 mg	R/a!b! ⊕	20,97 €
100 x 50 mg	R/	25,10 €
100 x 100 mg	R/a! ⊕	45,33 €
100 x 200 mg	R/a! ⊕	68,84 €

10.7.1.5. Pérampanel**Positionnement**

– Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Patients âgés de plus de 12 ans: comme traitement adjuvant (*add-on*) pour le traitement de l'épilepsie focale ou généralisée.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Troubles neurologiques: vertiges, somnolence, irritabilité, agressivité, troubles de la coordination avec risque de chute surtout chez les personnes âgées.
- Troubles psychotiques, surtout lors de l'induction du traitement.
- Prise de poids.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.
- Diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant un progestatif; il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale complémentaire.
- Le pérampanel est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 10.7.

FYCOMPA (Eisai) 

pérampanel		
compr. pellic.		
7 x 2 mg	R/a! ⊕	37,55 €
28 x 4 mg	R/a! ⊕	128,38 €
28 x 6 mg	R/a! ⊕	128,38 €
28 x 8 mg	R/a! ⊕	128,38 €
28 x 10 mg	R/a! ⊕	128,38 €
28 x 12 mg	R/a! ⊕	128,38 €

10.7.2. ANTIÉPILEPTIQUES AVEC UN SPECTRE D'ACTIVITÉ ÉTROIT**10.7.2.1. Carbamazépine et oxcarbazépine****Positionnement**

– Voir 10.7.

– La carbamazépine est un des médicaments de premier choix dans les crises focales avec ou sans généralisation secondaire.

– La carbamazépine n'est pas indiquée dans les absences et les crises myocloniques vu le risque d'aggravation.

– La carbamazépine est aussi utilisée dans les troubles bipolaires (voir 10.3.6.) et les douleurs neuropathiques (voir 8.1.), entre autres dans la névralgie du trijumeau et la névralgie glossopharyngienne.

– L'oxcarbazépine est un dérivé de la carbamazépine donnant lieu à moins d'interactions.

Indications (synthèse du RCP)

- Carbamazépine
 - Crises focales avec ou sans généralisation secondaire.
 - Troubles bipolaires.
 - Névralgie du trijumeau, névralgie glossopharyngienne.
- Oxcarbazépine: crises focales avec ou sans généralisation secondaire.

Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire.
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Aggravation, allant parfois jusqu'à l'état de mal épileptique myoclonique ou non convulsif, dans certaines formes d'épilepsies généralisées, comme l'épilepsie avec absences.

– Réactions allergiques fréquentes et parfois graves; entre autres des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson. Le risque semble plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B1502 [voir Folia de février 2009]. 25 à 30% des patients allergiques à la carbamazépine le sont aussi à l'oxcarbazépine. Allergie croisée avec la phénytoïne.

– Anémie aplasique, leucopénie et thrombopénie.

– Troubles de la fonction hépatique, dyslipidémie.

– Hyponatrémie, plus marquée avec l'oxcarbazépine et plus fréquente chez les personnes âgées.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période péconceptionnelle).

– Forte suspicion d'effet tératogène.

– La carbamazépine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs (par induction du CYP3A4).

Interactions

– Voir 10.7.

– La carbamazépine est un substrat du CYP3A4 et un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des contraceptifs estroprogestatifs. Au début du traitement, la carbamazépine induit aussi son propre métabolisme, avec pour conséquence des variations importantes des concentrations plasmatiques.

– Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine en cas de consommation alcoolique chronique exagérée.

– Les interactions via les enzymes CYP sont moins importantes avec l'oxcarbazépine.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

Posologie

– Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses au début du traitement.

– Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de la carbamazépine se situent entre 5 et 12 µg/ml.

– Les formes à libération prolongée/modifiée avec des taux plasmatiques plus stables sont à préférer dans l'épilepsie.

Carbamazépine**Posol.**

- épilepsie: débuter par 100 à 400 mg p.j., augmenter progressivement jusqu'à 1,2 g p.j. en 3 prises pour le sirop (en 2 prises pour lib. prolongée)
- névralgie du trijumeau et névralgie glossopharyngienne: 200 à 800 mg p.j. (lib. normale) en 2 à 3 prises

CARBAMAZÉPINE MYLAN (Mylan)

carbamazépine			
compr. lib. prol. (séc.) Retard	R/a!b	⊖	7,34 €
50 x 200 mg	R/a!b	⊖	9,57 €
50 x 400 mg			

TEGRETOL (Novartis Pharma)

carbamazépine			
compr. (séc.)	R/a!b	⊖	8,90 €
50 x 200 mg			
compr. lib. modif. (séc.) CR	R/a!b	⊖	9,14 €
50 x 200 mg	R/a!b	⊖	11,94 €
50 x 400 mg			
sirop susp.			
250 ml 100 mg/5 ml	R/a!b	⊖	7,77 €

TEGRETOL (PI-Pharma)

carbamazépine			
compr. (séc.)	R/a!b	⊖	8,80 €
50 x 200 mg			
(importation parallèle)			

Oxcarbazépine**Posol.**

épilepsie: débuter par 600 mg p.j., augmenter progressivement jusqu'à 1,8 g p.j. en 2 prises

OXCARBAZÉPINE MYLAN (Mylan) Gf

oxcarbazépine			
compr. pellic. (séc.)	R/a!	⊖	12,90 €
50 x 300 mg	R/a!	⊖	33,44 €
200 x 300 mg	R/a!	⊖	23,24 €
50 x 600 mg	R/a!	⊖	60,03 €
200 x 600 mg			

TRILEPTAL (Novartis Pharma) Gf

oxcarbazépine			
compr. pellic. (séc.)	R/a!	⊖	17,43 €
50 x 300 mg	R/a!	⊖	28,27 €
50 x 600 mg			

10.7.2.2. Gabapentine**Positionnement**

– Voir 10.7.

– La gabapentine est aussi utilisée dans les douleurs neuropathiques (voir 8.1.). La gabapentine est parfois utilisée *off label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [voir *Folia de février 2018*].

Indications (synthèse du RCP)

– Crises focales avec ou sans généralisation secondaire (comme traitement adjuvant, ou éventuellement en monothérapie).

– Douleurs neuropathiques.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Surtout prise de poids, vertiges, somnolence, ataxie, fatigue, céphalées, tremblements et troubles visuels.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

Interactions

– Voir 10.7.

– La gabapentine et la prégabaline renforcent l'effet euphorique des opioïdes.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Prudence chez les personnes âgées.
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments.

Posol.

épilepsie et douleurs neuropathiques: débuter par 300 mg p.j., à augmenter progressivement jusqu'à 1,8 à 3,6 g p.j.

GABAPENTINE EG (Eurogenerics) 

gabapentine		
gél.		
90 x 100 mg	R/a!b ⊖	11,58 €
90 x 300 mg	R/a!b ⊖	20,62 €
200 x 300 mg	R/a!b ⊖	38,13 €
90 x 400 mg	R/a!b ⊖	25,45 €
200 x 400 mg	R/a!b ⊖	48,58 €

GABAPENTINE MYLAN (Mylan) 

gabapentine		
gél.		
100 x 300 mg	R/a!b ⊖	22,48 €
100 x 400 mg	R/a!b ⊖	27,56 €

GABAPENTINE MYLAN PHARMA (Mylan) 

gabapentine		
compr. (séc.)		
200 x 600 mg	R/a!b ⊖	58,86 €
200 x 800 mg	R/a!b ⊖	75,67 €

GABAPENTINE SANDOZ (Sandoz) 

gabapentine		
gél.		
100 x 100 mg	R/a!b ⊖	10,34 €
100 x 300 mg	R/a!b ⊖	19,47 €
200 x 300 mg	R/a!b ⊖	38,11 €
100 x 400 mg	R/a!b ⊖	23,74 €
200 x 400 mg	R/a!b ⊖	48,56 €

GABAPENTIN SANDOZ (Sandoz) 

gabapentine		
compr. pellic. (séc.)		
100 x 600 mg	R/a!b ⊖	34,09 €
200 x 600 mg	R/a!b ⊖	71,34 €
100 x 800 mg	R/a!b ⊖	44,32 €
200 x 800 mg	R/a!b ⊖	88,96 €

NEURONTIN (Pfizer) 

gabapentine		
compr. pellic. (séc.)		
90 x 600 mg	R/a!b ⊖	35,98 €
90 x 800 mg	R/a!b ⊖	45,44 €
gél.		
90 x 100 mg	R/a!b ⊖	11,65 €
90 x 300 mg	R/a!b ⊖	20,78 €
90 x 400 mg	R/a!b ⊖	25,64 €

NEURONTIN (PI-Pharma) 

gabapentine		
compr. pellic. (séc.)		
90 x 600 mg	R/a!b ⊖	35,98 €
90 x 800 mg	R/a!b ⊖	45,44 €
gél.		
90 x 300 mg	R/a!b ⊖	20,78 €
90 x 400 mg	R/a!b ⊖	25,64 €
(importation parallèle)		

– La prégabaline est aussi utilisée dans les douleurs neuropathiques (voir 8.1.) et dans l'anxiété généralisée chez l'adulte (voir 10.1.). La gabapentine est parfois utilisée *off label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires; elle présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans ces indications [voir *Folia de février* 2018].

Indications (synthèse du RCP)

- Crises focales avec ou sans généralisation secondaire (toujours comme traitement adjuvant).
- Douleurs neuropathiques.
- Anxiété généralisée chez l'adulte.

Effets indésirables

- Voir 10.7.
- Surtout prise de poids, vertiges, somnolence, ataxie, fatigue, céphalées, tremblements, troubles visuels et troubles du rythme cardiaque.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).
- Forte suspicion d'effet tératogène.

Interactions

- Voir 10.7.
- La gabapentine et la prégabaline renforcent l'effet euphorique des opioïdes.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Prudence chez les personnes âgées.
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments.

Posol.

épilepsie, douleurs neuropathiques et anxiété généralisée: débuter par 150 mg p.j., à augmenter progressivement jusqu'à 300 à 600 mg p.j. en 2 à 3 prises

LYRICA (Pfizer) 

prégabaline		
gél.		
100 x 25 mg	R/a!b ⊖	15,09 €
14 x 75 mg	R/	19,33 €
56 x 75 mg	R/a!b ⊖	16,11 €
200 x 75 mg	R/a!b ⊖	45,97 €
56 x 150 mg	R/a!b ⊖	21,80 €
200 x 150 mg	R/a!b ⊖	79,34 €
56 x 300 mg	R/a!b ⊖	38,09 €
200 x 300 mg	R/a!b ⊖	114,12 €

LYRICA (PI-Pharma) 

prégabaline		
gél.		
56 x 300 mg	R/a!b ⊖	38,09 €
(distribution parallèle)		

10.7.2.3. Prégabaline**Positionnement**

- Voir 10.7.

PREGABALINE EG (Eurogenerics) 

prégabaline		
gél.		
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,10 €
200 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 45,96 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 21,79 €
200 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 79,33 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 38,08 €
200 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 114,11 €

PREGABALINE KRKA (KRKA) 

prégabaline		
gél.		
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,40 €
100 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 32,49 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 22,10 €
100 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 47,04 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 36,77 €
100 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 67,13 €

PREGABALINE MYLAN (Mylan) 

prégabaline		
gél.		
100 x 25 mg	R/a ¹ b	⊖ 13,33 €
14 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 7,61 €
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 14,18 €
200 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 39,40 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 21,80 €
200 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 67,35 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 35,41 €
200 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 96,64 €

PREGABALINE SANDOZ (Sandoz) 

prégabaline		
gél.		
14 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 8,65 €
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,40 €
210 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 52,52 €
14 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 11,94 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 22,10 €
14 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 15,93 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 38,67 €
210 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 131,44 €

PREGABALINE TEVA (Teva) 

prégabaline		
gél.		
14 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 8,20 €
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,40 €
200 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 46,31 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 19,08 €
200 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 80,21 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 38,09 €
200 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 115,15 €

PREGABALIN SANDOZ (Sandoz) 

prégabaline		
gél.		
100 x 25 mg	R/a ¹ b	⊖ 15,45 €
14 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 8,65 €
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,40 €
210 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 52,52 €
14 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 11,94 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 22,10 €
210 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 90,97 €
14 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 15,93 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 38,67 €
210 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 131,44 €

10.7.2.4. Phénobarbital et primidone

La primidone est transformée partiellement en phénobarbital.

Positionnement

– Voir 10.7.

– La place du phénobarbital et de la primidone dans le traitement de l'épi-

lepsie est limitée. Vu leurs effets indésirables, ce ne sont pour aucune forme d'épilepsie, des médicaments de premier choix.

– La primidone, à faible dose, est efficace dans le traitement du tremblement essentiel (indication non reprise dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

– Crises tonico-cloniques généralisées, crises focales et, en association, traitement des absences.

Contre-indications

– Insuffisance respiratoire sévère.
– Insuffisance hépatique.
– Phénobarbital: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Sédation, ataxie, diplopie; agitation paradoxale chez l'enfant.
– Ostéoporose, troubles musculosquelettiques.
– Effet néfaste à long terme sur le comportement et les facultés cognitives, surtout chez les enfants et les personnes âgées.
– Anémie mégaloblastique par antagonisme de l'acide folique.
– Manifestations de sevrage sévères pouvant être fatales en cas d'arrêt brutal.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périsconceptionnelle).

– Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène.

– Il existe des soupçons qu'une exposition in utero au phénobarbital puisse influencer négativement le développement cognitif de l'enfant et puisse augmenter le risque de troubles du comportement et le risque d'autisme.

– Le phénobarbital et la primidone peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.

Interactions

– Voir 10.7.

– Le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des contraceptifs estroprogestatif. Le phénobarbital est également un substrat du CYP2C19 et un inducteur du CYP2B6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 10.7.

Posologie

– Les concentrations plasmatiques thérapeutiques du phénobarbital en monothérapie se situent entre 15 et 40 µg/ml, plus bas chez les personnes âgées.

Phénobarbital

Posol.
épilepsie: 100 à 200 mg p.j. en 1 à 2 prises

GARDENAL (Sanofi Belgium) ⓈⓈ

phénobarbital compr.		
20 x 100 mg	R/	1,34 €

PHENOBARBITAL STEROP (Sterop) ⓈⓈ

phénobarbital compr. (séc.)		
100 x 100 mg	R/	14,62 €
250 x 100 mg	R/	28,98 €

Primidone

Posol.
épilepsie: 125 mg à 1,5 g p.j. en 2 prises

MYSOLINE (SERB) ⓈⓈ

primidone compr. (séc.)		
90 x 250 mg	R/a O	20,94 €

10.7.2.5. Phénytoïne**Positionnement**

– Voir 10.7.

– La phénytoïne (syn. diphenylhydantoïne) est parfois utilisée dans les crises tonico-cloniques généralisées et dans les crises focales avec ou sans généralisation secondaire, mais ce n'est pas un premier choix.

– La phénytoïne est aussi parfois utilisée comme antiarythmique (voir 1.8.2.).

Indications (synthèse du RCP)

– Crises tonico-cloniques généralisées et crises focales avec ou sans généralisation secondaire.

– Etat de mal épileptique (en intraveineux).

– Certaines arythmies (en intraveineux).

Contre-indications

– Insuffisance rénale.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

– Troubles vestibulaires et cérébelleux avec ataxie, nystagmus et dysarthrie. Ces symptômes peuvent être associés chez certains patients à des tremble-

ments et de la nervosité, ou à une sensation d'ébriété et de fatigue.

– Hyperplasie gingivale, dysmorphie faciale et hypertrichose en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les jeunes.

– Macrocytose et anémie mégalo-blastique par antagonisme de l'acide folique.

– Réactions allergiques cutanées, pouvant aller jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson. Allergie croisée avec la carbamazépine.

– En cas d'administration intraveineuse: troubles de la conduction cardiaque et hypotension; nécrose tissulaire importante en cas d'extravasation.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle).

– Il existe des preuves évidentes d'un effet tératogène.

– Il existe des soupçons qu'une exposition in utero à la phénytoïne puisse influencer négativement le développement cognitif de l'enfant et puisse augmenter le risque de troubles du comportement et le risque d'autisme.

– La phénytoïne peut diminuer l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs par induction du CYP3A4.

Interactions

– Voir 10.7.

– Diminution de la concentration plasmatique en cas de consommation chronique et exagérée d'alcool.

– La phénytoïne est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19, et un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau I.c. dans Intro.6.3.), avec entre autres augmentation ou diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et diminution de l'effet des contraceptifs estroprogestatifs.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

– L'augmentation de la dose doit se faire très progressivement, vu la cinétique non linéaire.

– Attention en cas d'administration intraveineuse vu le risque de troubles de la conduction cardiaque et d'hypotension, et de nécrose tissulaire importante en cas d'extravasation.

Posologie

– En cas d'administrations répétées, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après une semaine environ, étant donné la longue demi-vie (environ 20 heures).

– Les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent chez l'adulte entre 10 et 20 µg/ml, chez les personnes âgées entre 5 et 15 µg/ml.

Posol. per os
épilepsie: débiter par 150 mg p.j., augmenter progressivement jusqu'à 300 à 600 mg p.j. en 1 à 3 prises

DIPHANTOINE (Kela)

phénytoïne, sodium compr. (séc. en 4) 100 x 100 mg	R/a	○	10,58 €
phénytoïne (sodium) sol. inj. i.v. [amp.] 5 x 250 mg/5 ml	R/a	○	13,35 €

10.7.2.6. Tiagabine

Positionnement

– Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 12 ans.

Contre-indications

– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Vertiges, fatigue et somnolence.
– Plus rarement tremblements, troubles de la concentration, diarrhée, labilité émotionnelle, ecchymoses et troubles visuels.
– Etat de mal épileptique non convulsif (rare).

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

Interactions

– Voir 10.7.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

GABITRIL (Teva)

tiagabine (chlorhydrate) compr. pellic. 50 x 5 mg	R/a!	○	28,91 €
100 x 10 mg	R/a!	○	67,09 €
100 x 15 mg	R/a!	○	99,56 €

10.7.2.7. Lacosamide

Positionnement

– Voir 10.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement des crises focales avec ou sans généralisation secondaire à partir de l'âge de 16 ans (*add-on* ou monothérapie).

Contre-indications

– Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Surtout vertiges, céphalées, diplopie et nausées.
– Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire avec risque d'arythmies et de syncopes.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7.

Interactions

– Voir 10.7.
– Risque accru de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire lors de l'association à d'autres médicaments qui influencent la conduction (p.ex. carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, prégabaline et certains antiarythmiques).

VIMPAT (UCB)

lacosamide compr. pellic.			
56 x 50 mg	R/a!	○	47,13 €
56 x 100 mg	R/a!	○	87,22 €
56 x 150 mg	R/a!	○	126,20 €
56 x 200 mg	R/a!	○	165,20 €
sirop sol. 200 ml 50 mg/5 ml	R/a!	○	35,53 €

10.7.3. ANTIÉPILEPTIQUES DIVERS

10.7.3.1. Éthosuximide

Positionnement

– Voir 10.7.
– L'éthosuximide est utilisé dans le traitement des absences chez l'enfant et l'adolescent en cas d'efficacité insuffisante ou de contre-indication de l'acide valproïque/valproate. Il n'est pas efficace dans les autres types de crises.

Effets indésirables

– Voir 10.7.
– Anémie aplasique.
– Irritation du tractus gastro-intestinal.
– Ataxie, insomnie.
– Psychose paranoïde aiguë.

Grossesse et allaitement

– Voir 10.7. (entre autres concernant la prescription d'acide folique dès la période péri-conceptionnelle).
– Forte suspicion d'effet tératogène.

Interactions

– Voir 10.7.

Précautions particulières

– Voir 10.7.

ZARONTIN (Pfizer)

éthosuximide
sirop sol.
200 ml 250 mg/5 ml R/a O 6,90 €**10.7.3.2. Felbamate****Positionnement**

– Voir 10.7.

– Etant donné ses effets indésirables potentiellement graves, le felbamate est réservé au traitement des formes réfractaires du syndrome de Lennox-Gastaut.

Contre-indications

– Antécédents de troubles hématologiques.

Effets indésirables– Voir 10.7.
– Anémie aplasique.
– Hépatotoxicité.
– Troubles gastro-intestinaux.**Grossesse et allaitement**

– Voir 10.7.

Interactions– Voir 10.7.
– Le felbamate est un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).**Précautions particulières**

– Voir 10.7.

– Contrôle régulier des fonctions hématologiques et hépatiques, surtout pendant les premiers mois du traitement.

TALOXA (MSD) felbamate
compr. (séc.) Tabs
100 x 600 mg R/a! O 98,86 €
sirop susp.
230 ml 600 mg/5 ml R/a! O 53,19 €**10.7.3.3. Rufinamide****Positionnement**

– Voir 10.7.

– Le rufinamide est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut.**Contre-indications**

– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables– Voir 10.7.
– Surtout somnolence, vertiges, céphalées.
– Vomissements.**Grossesse**

– Voir 10.7.

Interactions

– Voir 10.7.

INOVELON (Eisai)

rufinamide
compr. pellic. (séc.) U.H. [63 €]
60 x 200 mg U.H. [398 €]
200 x 400 mg
(médicament orphelin)**10.7.3.4. Stiripentol****Positionnement**

– Voir 10.7.

– Le stiripentol est réservé au traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet), en association au clobazam et au valproate.

Contre-indications

– Antécédents de délire.

Effets indésirables– Anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence.
– Ataxie, hypotonie, dystonie.
– Neutropénie réversible.**Interactions**

– Le stiripentol est un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6, et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

DIACOMIT (Biocodex) stiripentol
gél.
60 x 250 mg U.H. [172 €]
60 x 500 mg U.H. [323 €]
susp. (pdr, sachet)
60 x 250 mg U.H. [172 €]
60 x 500 mg U.H. [323 €]**10.7.3.5. Vigabatrine****Positionnement**

– Voir 10.7.

– Traitement adjuvant (*add-on*) dans les crises focales résistantes avec ou sans généralisation secondaire, et en monothérapie dans le traitement des spasmes épileptiques infantiles (syndrome de West).

– La place de la vigabatrine est très limitée en raison de ses effets indésirables graves.

Contre-indications

– Anomalies du champ visuel.

Effets indésirables

– Voir 10.7.

- Surtout somnolence, nervosité, vertiges, troubles visuels et céphalées.
- Lésions irréversibles de la rétine avec rétrécissement concentrique du champ visuel [voir *Folia de décembre 2000*].
- Psychoses et prise pondérale en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

- Voir 10.7.

Interactions

- Voir 10.7.

Précautions particulières

- Voir 10.7.
- Contrôle du champ visuel au moins une fois par an.

SABRIL (Sanofi Belgium) vigabatrine
compr. (séc.)
100 x 500 mg

R/a! O 58,99 €

10.8. Médicaments de la spasticité musculaire

Positionnement

– L'effet de ces médicaments dans les états spastiques est souvent faible et n'est obtenu qu'à des doses provoquant de nombreux effets indésirables. Leur emploi doit être limité aux patients présentant une spasticité invalidante, comme celle consécutive à une maladie dégénérative de la moelle épinière, une sclérose en plaques ou une lésion de la voie corticospinale.

– L'efficacité de la médication doit être cliniquement évaluée après \pm 2 mois afin de décider, en fonction du rapport bénéfice/risque de sa poursuite ou de son arrêt.

– Les benzodiazépines (voir 10.1.1.) exercent un certain effet sur la spasticité.

– Le baclofène et la tizanidine ont un effet favorable sur la spasticité d'origine spinale et dans les manifestations spastiques liées à des troubles vasculaires cérébraux, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le baclofène est parfois utilisé par voie intrathécale au moyen d'une pompe implantée, en cas de spasticité diffuse surtout d'origine spinale, réfractaire aux traitements par voie orale. Il est aussi utilisé *off label* dans le sevrage alcoolique (voir 10.5.1.).

– Le dantrolène agit directement sur les cellules musculaires striées et diminue la spasticité d'origine spinale et cérébrale. Il est aussi utilisé dans le traitement de l'hyperthermie maligne.

– La toxine botulique, injectée localement, est utilisée pour certaines affections du système nerveux qui affectent le tonus des muscles striés telles que le pied équin spastique, la spasticité des membres, le strabisme, le blépharospasme et le torticolis spasmodique ainsi que dans des indications esthétiques. L'effet est prolongé (parfois quelques mois), mais de rares cas de résistance ont été rapportés. La toxine botulique est aussi proposée dans l'hyperhydrose, l'hypersalivation, le syndrome de Frey, la «migraine chronique» (voir 10.9.2.) et dans certains cas de dysfonction vésicale (voir 7.1.) et de fissure anale. Certaines de ces indications ne figurent pas dans les RCP des spécialités.

– Des extraits de cannabis (cannabinoïdes) permettent, en complément d'autres traitements antispastiques, d'améliorer la spasticité modérée à sévère due à la sclérose en plaques (voir 10.14.). Cette amélioration est limitée et ne concerne qu'une minorité de patients [voir *Folia de septembre 2015* et *Folia d'avril 2016*].

– La fampridine (syn. 4-aminopyridine), un dérivé de la pyridine, est utilisée pour améliorer le périmètre de marche chez les patients atteints de sclérose en plaques souffrant entre autres de spasticité au niveau des jambes. Son efficacité est toutefois minime et son rapport bénéfice/risque est incertain [voir *Folia de juin 2017*].

Contre-indications

– Baclofène par voie intrathécale: infection locale ou systémique.

– Toxine botulique: maladies musculaires telles que myasthénie grave, infection au site d'injection, aussi rétention urinaire aiguë en cas d'utilisation pour des problèmes vésicaux.

– Cannabinoïdes: antécédents de troubles psychiatriques, période d'allaitement.

– Dantrolène: spasmes musculaires aigus, insuffisance hépatique.

– Tizanidine: insuffisance hépatique.

– Fampridine: antécédents d'épilepsie, insuffisance rénale.

Effets indésirables

– Baclofène et tizanidine: nausées, sédation, hypotension, confusion, hallucinations, vertiges, épilepsie.

– Cannabinoïdes: anorexie, troubles gastro-intestinaux, fatigue, somnolence, vertiges, syncope, troubles de l'attention et de la mémoire, confusion, hallucinations, anxiété, dépression, troubles de l'humeur, délire.

– Dantrolène: sédation, diarrhée, nausées, faiblesse musculaire, troubles hépatiques graves pouvant se manifester tardivement.

– Toxine botulique, en fonction de la localisation de l'injection: faiblesse musculaire à distance du site d'injection, blépharoptose, dysphagie. Rarement, réactions anaphylactiques; très rarement mais pouvant être fatal: arythmies, infarctus du myocarde et pneumonie par aspiration.

– Fampridine: infections urinaires, anxiété, insomnie, vertiges. Des crises d'épilepsie et des arythmies cardiaques ont été observées à doses élevées.

Grossesse et allaitement

– Les cannabinoïdes sont à éviter pendant la grossesse et sont contre-indiqués en période d'allaitement.

Interactions

- Baclofène, cannabinoïdes, dantrolène et tizanidine: sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Les cannabinoïdes sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La tizanidine est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Fampridine: risque de crises d'épilepsie en association à des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène (voir Intro.6.2.8.).

Précautions particulières

- Baclofène et tizanidine: prudence en cas d'insuffisance hépatique. Risque de chute chez les patients AVC en raison d'une hypersédation.
- Toxine botulique: pour les différentes spécialités, les unités ne sont pas les mêmes, et les indications et conditions de remboursement sont différentes.
- Cannabinoïdes: prudence en cas d'affections cardio-vasculaires graves et chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances. L'arrêt du traitement expose à des symptômes de sevrage. La conduite d'un véhicule lors d'un traitement par cannabinoïdes peut constituer une infraction au code de la route.
- Dantrolène: contrôle régulier de la fonction hépatique.
- Fampridine: prudence chez les patients avec des troubles du rythme cardiaque.

Baclofène

BACLOFEN AGUETTANT (Aguettant)

baclofène			
sol. inj./perf. i.théc. [amp.]			
10 x 0,05 mg/1 ml	U.H.	[9 €]	
1 x 10 mg/20 ml	U.H.	[43 €]	
10 x 10 mg/5 ml	U.H.	[428 €]	
1 x 40 mg/20 ml	U.H.	[154 €]	

BACLOFEN MYLAN (Mylan)

baclofène			
compr. (séc.)			
50 x 10 mg	R/b \ominus	7,31 €	
50 x 25 mg	R/b \ominus	10,89 €	

LIORESAL (Novartis Pharma)

baclofène			
compr. (séc.)			
50 x 10 mg	R/b \bigcirc	9,94 €	
50 x 25 mg	R/b \bigcirc	15,59 €	
sol. inj./perf. i.théc. [amp.]			
1 x 0,05 mg/1 ml	U.H.	[1 €]	
1 x 10 mg/20 ml	U.H.	[45 €]	
1 x 10 mg/5 ml	U.H.	[40 €]	

Cannabinoïdes

SATIVEX (Almirall)

delta-9-tétrahydrocannabinol 2,7 mg/100 µl			
cannabidiol 2,5 mg/100 µl			
sol. spray bucc.			
3 x 10 ml	U.H.	[466 €]	
(1 pression = 2,7 mg/2,5 mg; stupéfiant)			

Fampridine

FAMPYRA (Biogen)

fampridine			
compr. lib. prol.			
56 x 10 mg	R/b! \bigcirc	169,77 €	

Toxine botulique

AZZALURE (Ipsen) ∇

toxine botulique type A			
(complexe toxine-hémagglutinine)			
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]			
2 x 125 U	R/	175,00 €	

BOCOUTURE (Merz) ∇

toxine botulique type A			
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]			
1 x 50 U	R/	89,00 €	
1 x 100 U	R/	167,80 €	

BOTOX (Allergan)

toxine botulique type A			
sol. inj. (pdr) i.m./i.derm. [flac.]			
1 x 100 U	R/h!	184,55 €	

DYSPORT (Ipsen) ∇

toxine botulique type A			
(complexe toxine-hémagglutinine)			
sol. inj. (pdr) i.m./s.c./i.derm. [flac.]			
1 x 500 U	R/	256,50 €	
2 x 500 U	R/h!	399,69 €	

VISTABEL (Allergan)

toxine botulique type A			
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]			
1 x 50 U	R/	135,39 €	

XEOMEEN (Merz) ▽

toxine botulique type A
sol. inj. (pdr) i.m. [flac.]
1 x 50 U
1 x 100 U
1 x 200 U

U.H.
U.H.
U.H.

[85 €]
[170 €]
[340 €]

Tizanidine

SIRDALUD (Novartis Pharma) G₁D

tizanidine (chlorhydrate)
compr. (séc.)
100 x 4 mg

R/b ○

23,71 €

Dantrolène**DANTRIUM (Norgine)**

dantrolène, sodium
sol. inj. (pdr) i.v. [amp.]
12 x 20 mg

U.H.

[864 €]

10.9. Antimigraineux

10.9.1. MÉDICAMENTS DE LA CRISE MIGRAINEUSE AIGUË

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Antimigraineux».

– Le traitement médicamenteux de la migraine nécessite un diagnostic exact. Il est important d'éviter les facteurs déclenchants ou aggravants.

– Dans le traitement de la crise migraïneuse, on prescrit dès les premiers symptômes un analgésique mineur (p.ex. paracétamol, acide acétylsalicylique) ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (p.ex. ibuprofène, naproxène ou diclofénac) par voie orale ou rectale, souvent en association à un gastroprokinétique tel le métoclopramide (voir 3.4.1.). La place de la caféine n'est pas claire.

– Si ce traitement s'avère infructueux, un antimigraineux spécifique est recommandé, le plus souvent un triptan.

– Une crise migraïneuse sévère peut être traitée par le sumatriptan en auto-injection sous-cutanée.

– Les voies sous-cutanée ou nasale peuvent être indiquées en cas de vomissements incoercibles.

– Il n'est pas prouvé que les faibles différences d'efficacité et d'effets indésirables observées entre les triptans par voie orale aient un impact clinique. Les différences de durée d'action et de pharmacocinétique peuvent toutefois influencer le choix.

– Les dérivés de l'ergot ont un rapport bénéfice/risque négatif en raison du manque d'études rigoureuses, de leur effet imprévisible et de leurs effets indésirables. La dihydroergotamine par voie nasale a été retirée du marché en novembre 2017; la forme injectable et les formes orales ont été retirées du marché il y a déjà quelques années. Seule l'association ergotamine + caféine est encore disponible (voir 10.9.1.3.); cette association n'est pas à recommander.

– La migraine est fréquente chez les enfants et les adolescents. Quelques études avec l'ibuprofène sont disponibles. Plusieurs triptans ont été étudiés chez les enfants et les adolescents, mais ces études ont montré un effet placebo très important et seulement un faible bénéfice du médicament. L'utilisation chez les enfants et les adoles-

cents ne figure pas dans les RCP, sauf à partir de l'âge de 12 ans pour le sumatriptan par voie nasale.

– En cas d'utilisation prolongée et trop fréquente d'antimigraineux (triptans, dérivés de l'ergot) ou d'analgésiques, une augmentation de la fréquence des plaintes de céphalées et une induction de céphalées médicamenteuses peuvent survenir [voir *Folia de février 2006*]. Pour les triptans, l'ergotamine et les associations d'analgésiques, on parle de mésusage à partir d'une utilisation mensuelle de 10 jours; pour les analgésiques monocomposés et pour les AINS, à partir de 15 jours par mois. Quelques études suggèrent que le risque d'augmentation de la fréquence des crises migraïneuses est plus faible avec les AINS par rapport aux analgésiques ou aux antimigraineux.

– Ni les triptans ni les dérivés de l'ergot ne peuvent être utilisés en prophylaxie.

10.9.1.1. Triptans

Positionnement

– Voir 10.9.1.

Contre-indications

– Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.

– Migraine avec aura prolongée, migraine avec aura du tronc cérébral, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).

– Utilisation concomitante de triptans et de dérivés de l'ergot.

– Elépritan, rizatriptan: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine; il peut s'agir dans de rares cas de spasmes coronariens, mais ce risque est faible en l'absence d'une affection coronarienne ou d'une hypertension artérielle non contrôlée.

– Somnolence et vertiges.

– Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique (voir 10.9.1.).

Grossesse et allaitement

– L'expérience avec les triptans pendant la grossesse est faible; la plupart des données chez l'être humain concernent

le sumatriptan et sont rassurantes quant à un emploi occasionnel, certainement durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse. Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal.

Interactions

– Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.

– Risque théorique de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique (voir *Intro.6.2.4.*).

– Le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan sont des substrats des MAO, avec risque accru d'effets indésirables en cas d'association à un inhibiteur des MAO, entre autres un risque supplémentaire de syndrome sérotoninergique.

– Rizatriptan: risque d'élévation importante des concentrations plasmatiques en cas d'association au propranolol.

– L'almotriptan et l'élériptan sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le zolmitriptan est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Les triptans ne peuvent pas être utilisés à titre prophylactique ou de manière répétitive (pas plus de 10 jours par mois).

Posologie

– Un intervalle d'au moins 2 à 4 heures doit en principe être respecté entre 2 prises par voie orale (intervalle d'1 heure en cas d'administration sous-cutanée et de 4 heures pour le naratriptan). L'administration d'une deuxième dose de triptan au cours d'une même crise migraineuse qui ne répond pas à une première dose n'est pas recommandée.

Almotriptan

Posol. 12,5 mg; max. 25 mg par 24 heures

ALMOGRAN (Almirall) 

almotriptan (hydrogénomalete)		
compr. pellic.		
3 x 12,5 mg	R/	27,00 €
12 x 12,5 mg	R/	62,60 €

ALMOTRIPTAN SANDOZ (Sandoz) 

almotriptan (hydrogénomalete)			
compr. pellic.			
6 x 12,5 mg	R/b! 	O	15,69 €
12 x 12,5 mg	R/b! 	O	20,57 €
24 x 12,5 mg	R/b! 	O	34,88 €

Élériptan

Posol. 40 mg; max. 80 mg par 24 heures

RELERT (Pfizer) 

élériptan (bromhydrate)		
compr. pellic.		
6 x 40 mg	R/	42,12 €

Frovatriptan

Posol. 2,5 mg; max. 5 mg par 24 heures

FROVATEX (Menarini)

frovatriptan (succinate)		
compr. pellic.		
6 x 2,5 mg	R/	31,36 €

MIGARD (Menarini)

frovatriptan (succinate)		
compr. pellic.		
6 x 2,5 mg	R/	31,36 €

Naratriptan

Posol. 2,5 mg; max. 5 mg par 24 heures

NARAMIG (GSK) 

naratriptan (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
12 x 2,5 mg	R/	59,94 €

NARATRIPTAN SANDOZ (Sandoz) 

naratriptan (chlorhydrate)			
compr. pellic.			
12 x 2,5 mg	R/b! 	e	22,55 €

Rizatriptan

Posol. 10 mg; max. 20 mg par 24 heures

MAXALT (MSD) 

rizatriptan (benzoate)		
lyophilisat Lyo		
3 x 10 mg	R/	27,91 €

Sumatriptan**Posol.**

- per os: 50 à 100 mg; max. 300 mg par 24 heures
- nasal: 10 à 20 mg dans une seule narine; max. 40 mg par 24 heures
- s.c.: 6 mg; max. 12 mg par 24 heures

IMITREX (GSK)

sumatriptan (succinate)			
compr. disp. Instant			
12 x 50 mg	R/		66,91 €
6 x 100 mg	R/		66,91 €
sol. inj. s.c. [cart.] pour Glaxopen			
2 x 6 mg/0,5 ml	R/b!	Q	34,12 €
sumatriptan			
sol. spray nas.			
6 x 1 dos. 10 mg/1 dos.	R/		44,80 €
6 x 1 dos. 20 mg/1 dos.	R/		67,40 €

SUMATRIPTAN EG (Eurogenerics)

sumatriptan (succinate)			
compr. (séc.)			
2 x 50 mg	R/b!	⊖	8,41 €
6 x 50 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 50 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 50 mg	R/b!	⊖	28,77 €
compr.			
2 x 100 mg	R/b!	⊖	11,25 €
6 x 100 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 100 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 100 mg	R/b!	⊖	28,77 €

SUMATRIPTAN MYLAN (Mylan)

sumatriptan (succinate)			
compr. pellic.			
6 x 50 mg	R/b!	⊖	10,99 €
12 x 50 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 50 mg	R/b!	⊖	28,68 €
6 x 100 mg	R/b!	⊖	10,99 €
12 x 100 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 100 mg	R/b!	⊖	28,68 €

SUMATRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

sumatriptan (succinate)			
compr. (séc.)			
2 x 50 mg	R/b!	○	11,25 €
6 x 50 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 50 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 50 mg	R/b!	⊖	28,68 €
2 x 100 mg	R/b!	⊖	11,25 €
6 x 100 mg	R/b!	○	15,69 €
12 x 100 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 100 mg	R/b!	⊖	28,68 €

SUMATRIPTAN TEVA (Teva)

sumatriptan (succinate)			
compr. pellic. (séc.)			
6 x 50 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 50 mg	R/b!	⊖	16,31 €
24 x 50 mg	R/b!	⊖	27,36 €
compr. pellic.			
12 x 100 mg	R/b!	⊖	16,31 €
24 x 100 mg	R/b!	⊖	27,36 €

Zolmitriptan

Posol. 2,5 à 5 mg; max. 10 mg par 24 heures

ZOLMITRIPTAN ACTAVIS (Aurobindo)

zolmitriptan			
compr. orodisp. Instant			
6 x 2,5 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,10 €

ZOLMITRIPTAN EG (Eurogenerics)

zolmitriptan			
compr. orodisp. Instant			
2 x 2,5 mg	R/b!	⊖	11,31 €
6 x 2,5 mg	R/b!	⊖	12,27 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,27 €
24 x 2,5 mg	R/b!	⊖	35,17 €

ZOLMITRIPTAN MYLAN (Mylan)

zolmitriptan			
compr. orodisp. Odis			
6 x 2,5 mg	R/b!	⊖	10,99 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,18 €
24 x 2,5 mg	R/b!	⊖	34,88 €
6 x 5 mg	R/b!	⊖	10,99 €
12 x 5 mg	R/b!	⊖	19,18 €

ZOLMITRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

zolmitriptan			
compr. orodisp.			
2 x 2,5 mg	R/b!	⊖	11,29 €
6 x 2,5 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,18 €
24 x 2,5 mg	R/b!	⊖	34,88 €

ZOLMITRIPTAN TEVA (Teva)

zolmitriptan			
compr. orodisp. Instant			
3 x 2,5 mg	R/		9,49 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,10 €

ZOMIG (Grünenthal)

zolmitriptan			
compr. pellic.			
3 x 2,5 mg	R/		27,96 €
12 x 2,5 mg	R/		66,96 €
compr. orodisp. Instant			
6 x 2,5 mg	R/		42,14 €
12 x 2,5 mg	R/		66,96 €
sol. spray nas.			
2 x 1 dos. 5 mg/1 dos. R/			28,53 €

10.9.1.2. Dérivés de l'ergot**Positionnement**

– Voir 10.9.1.

– Seule l'ergotamine associée à la caféine est encore disponible (voir 10.9.1.3.); cette association n'est pas à recommander.

Contre-indications

– Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée.

– Migraine avec aura prolongé, migraine avec aura cérébrale, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique).

– Insuffisance hépatique ou rénale.

– Utilisation concomitante de triptans et de dérivés de l'ergot.

– **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

– Nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée, paresthésies, extrémités froides, rarement claudication intermittente et angor.

– Nécrose tissulaire (ergotisme) consécutive à des spasmes vasculaires en

cas de surdosage, d'utilisation prolongée ou d'hypersensibilité.

– Réactions inflammatoires fibrotiques telles que pleurésie, péricardite et/ou fibrose rétropéritonéale, ainsi que des valvulopathies en cas d'utilisation chronique de certains dérivés de l'ergot [voir *Folia de juin 2007*].

– Induction de céphalées dues aux médicaments en cas d'utilisation trop fréquente (voir 10.9.1.).

Grossesse et allaitement

– **Les dérivés de l'ergot sont contre-indiqués pendant la grossesse (déclenchement de contractions utérines, risque d'hypoxie fœtale) et pendant la période d'allaitement.**

Interactions

– Risque accru de spasmes vasculaires et de nécrose tissulaire en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, d'autres dérivés de l'ergot, des β -bloquants, des héparines, des triptans ou des sympathicomimétiques.

– Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan.

– Syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à effet sérotoninergique (voir *Intro. 6.2.4.*).

– L'ergotamine et la dihydroergotamine sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro. 6.3.*).

Précautions particulières

– Les dérivés de l'ergot ne peuvent pas être utilisés à titre prophylactique ou de manière répétitive (pas plus de 10 jours par mois).

10.9.1.3. Associations

CAFERGOT (Amdipharm)

ergotamine, tartrate 1 mg		
caféine 100 mg		
compr. (séc.)		
20	R/	4,82 €
100	R/	17,71 €

ergotamine, tartrate 2 mg		
caféine 100 mg		
supp.		
30	R/	16,65 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

10.9.2. MÉDICAMENTS PROPHYLACTIQUES

Sont utilisés en prophylaxie:

– les β -bloquants (voir 1.5.)

– les antiépileptiques: acide valproïque et topiramate (voir 10.7.)

– la flunarizine

– l'amitriptyline (voir 10.3.).

Ont une place limitée:

– la riboflavine (en magistrale, 400 mg p.j.)

– le lisinopril (voir 1.7.1.) ou le candésartan (voir 1.7.2.)

– la venlafaxine (voir 10.3.2.2.)

– la clonidine.

Dans la «migraine chronique»:

– la toxine botulique (voir 10.8.).

Pour certains de ces médicaments, la migraine ne figure pas comme indication dans le RCP.

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Antimigraineux».

– Une prophylaxie antimigraineuse peut être envisagée chez les patients qui présentent plus de deux crises par mois et en cas de crises invalidantes ne répondant pas au traitement aigu.

– Les β -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque (surtout le métoprolol et le propranolol) ont, sur base des données disponibles, le meilleur rapport bénéfice/risque.

– L'acide valproïque, le topiramate, l'amitriptyline et la flunarizine peuvent être utilisés lorsque les β -bloquants ne sont pas suffisamment efficaces ou sont mal tolérés. Chez les enfants et les adolescents migraineux, ni l'amitriptyline, ni le topiramate ne sont apparus plus efficaces que le placebo mais ils entraînent plus d'effets indésirables [voir *Folia de juin 2017*].

– Pour d'autres médicaments tels que la riboflavine, le lisinopril, le candésartan et la venlafaxine, les preuves d'efficacité sont très limitées. La clonidine n'est pas plus efficace que le placebo.

– Le traitement prophylactique doit être adapté individuellement, en tenant compte du type de migraine, de la fréquence des crises, de la comorbidité.

– L'effet d'un traitement prophylactique ne peut être évalué qu'après 2 à 3 mois. La nécessité d'un traitement prophylactique doit être réévaluée régulièrement avec le patient; dans ce contexte, il est utile de suivre les épisodes de migraine au moyen d'un agenda des céphalées. L'arrêt progressif du traitement prophylactique peut être envisagé après 6 à 12 mois de traitement efficace.

– Dans les formes de migraine très invalidantes, plusieurs médicaments

prophylactiques sont parfois associés, mais il n'y a quasiment pas d'études contrôlées à ce sujet.

– Des injections de toxine botulique (voir 10.8.4.) ont un effet limité dans la «migraine chronique», une forme très sévère mais rare de la migraine (céphalées pendant au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours avec migraine, pendant au moins 3 mois).

10.9.2.1. Flunarizine

Positionnement

– Voir 10.9.2.

Contre-indications

– Antécédents de dépression.

Effets indésirables

- Sédation.
- Dépression.
- Prise de poids.
- Symptômes extrapyramidaux.

Interactions

– Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

<i>Posol.</i> 5 à 10 mg p.j. en 1 prise

FLUNATOP (Apotex)

flunarizine (dichlorhydrate)		
gél.		
50 x 5 mg	R/	15,43 €
28 x 10 mg	R/	17,28 €

SIBELIUM (Janssen-Cilag)

flunarizine (dichlorhydrate)		
compr. (séc.)		
28 x 10 mg	R/	19,91 €

10.9.2.2. Clonidine

Positionnement

– Voir 10.9.2.

Contre-indications

– Troubles de la conduction cardiaque avec bradycardie.

Effets indésirables et interactions

– Voir 1.1.2.

<i>Posol.</i> 50 à 150 µg p.j. en 2 prises
--

DIXARIT (Boehringer Ingelheim) \mathcal{R}

clonidine, chlorhydrate		
compr. enr.		
100 x 25 µg	R/	16,24 €

10.10. Inhibiteurs des cholinestérases

Ces médicaments inhibent l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine, augmentant ainsi les effets de ce neurotransmetteur sur les muscles striés, les muscles lisses et au niveau du système nerveux central.

Pour les inhibiteurs des cholinestérases utilisés dans la maladie d'Alzheimer, voir 10.11. Les inhibiteurs des cholinestérases sont aussi utilisés par voie locale pour le traitement du glaucome (voir 16.5.1.).

Indications (synthèse du RCP)

- Antagonisme des curarisants non dépolarisants.
- Atonie intestinale et vésicale postopératoire.
- Myasthénie grave.

Contre-indications

- Asthme.
- Obstruction des voies urinaires.

Effets indésirables

- Effets indésirables de type cholinergique (nausées, vomissements, stimulation du système nerveux central, bradycardie, bronchospasme); la plupart de ces effets peuvent être neutralisés par l'atropine (1 mg en i.v. lente) (voir 1.8.4.1.).

Interactions

- Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérases à des médicaments à effet anticholinergique.
- Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
- Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants.

MESTINON (Meda Pharma) \mathcal{G}_1

pyridostigmine, bromure			
compr.			
50 x 10 mg	R/b	○	7,98 €
compr. enr.			
150 x 60 mg	R/b	○	36,09 €

PROSTIGMINE (Meda Pharma) \mathcal{G}_1

néostigmine, méthylsulfate			
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
5 x 0,5 mg/1 ml	R/		8,84 €
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [flac.]			
5 x 12,5 mg/5 ml	R/		34,33 €

10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer

Les médicaments suivants sont utilisés dans la maladie d'Alzheimer:

- les inhibiteurs des cholinestérases
- la mémantine
- le *Ginkgo biloba*.

Les médicaments utilisés dans les troubles vasculaires (voir 1.10.) n'ont pas de place dans la maladie d'Alzheimer.

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Démence» et Folia de mai 2016 et Folia d'août 2018

– La place de ces médicaments dans la maladie d'Alzheimer est limitée étant donné que leur effet est modeste et qu'ils présentent assez bien d'effets indésirables. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un effet neuroprotecteur ou d'un effet préventif sur le développement de la maladie d'Alzheimer, que ce soit dans la population générale ou chez des personnes présentant des troubles cognitifs légers.

– Il n'est pas clair dans quelle mesure les médicaments de la maladie d'Alzheimer améliorent la qualité de vie des patients et de leur entourage; il n'est pas non plus démontré si ces médicaments peuvent postposer le placement dans une institution spécialisée.

– Les inhibiteurs des cholinestérases à action centrale ont un effet favorable modeste et temporaire sur les fonctions cognitives chez certains patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer; on ne peut pas prédire quels sont les patients qui répondront au traitement. Les différents inhibiteurs des cholinestérases semblent comparables entre eux quant à leur efficacité.

– Avec ces inhibiteurs des cholinestérases, un effet favorable a également été observé dans certaines études dans la démence liée à la maladie de Parkinson, dans la démence à corps de Lewy et dans la démence vasculaire. Dans la maladie de Parkinson, leur utilisation peut être limitée par une aggravation des symptômes moteurs.

– La mémantine est proposée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer avancée, mais le bénéfice observé semble douteux.

– L'utilité d'associer deux médicaments de la maladie d'Alzheimer est controversée. Il n'existe pas d'études contrôlées avec l'association de deux inhibiteurs des cholinestérases; avec l'association d'un inhibiteur des cholinestérases et de mémantine, les résultats sont contradictoires.

– L'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* (EGb 761) n'a pas d'effet avéré chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les nombreux compléments alimentaires qui contiennent du *Ginkgo biloba* n'ont été que peu ou pas étudiés.

– Un grand nombre d'autres compléments alimentaires sont proposés, sans beaucoup de preuves, dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

– Chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer, des psychotropes tels que les antipsychotiques ou les antidépresseurs peuvent s'avérer nécessaires en fonction des symptômes. En ce qui concerne l'usage des antipsychotiques dans les troubles du comportement liés à la démence, voir 10.2. Il n'est pas prouvé que les inhibiteurs des cholinestérases aient un effet favorable sur les troubles du comportement liés à la démence. Une prise en charge non médicamenteuse reste essentielle.

10.11.1. INHIBITEURS DES CHOLINESTÉRASES

Positionnement

– Voir 10.11.

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, diarrhée, hypersalivation.
- Sudation profuse.
- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire [voir Folia de juin 2006].
- Incontinence urinaire.
- Apparition ou aggravation de symptômes extrapyramidaux.

– Convulsions.
 – Donépézil: aussi allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risque de torsades de pointes en général, voir *Intro.6.2.2.*).

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux en cas d'association à des antipsychotiques.
 – Risque accru d'effets indésirables cardiaques (bradycardie, syncope, troubles du rythme) en cas d'association à d'autres médicaments à effet cardiaque (entre autres β -bloquants, vérapamil et diltiazem), et de médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes (voir *Intro.6.2.2.*).
 – Diminution de l'effet des curarisants non dépolarisants (voir *18.1.3.*).
 – Prolongation de l'effet des curarisants dépolarisants comme le suxaméthonium.
 – Antagonisme réciproque en cas d'association d'inhibiteurs des cholinestérasés à des médicaments à effet anticholinergique [voir *Folia de juin 2008*].
 – Le donépézil et la galantamine sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Certains dispositifs transdermiques à base de rivastigmine contiennent de l'aluminium (signalé au niveau des spécificités). En cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir *Folia de septembre 2012*].

Donépézil

Posol. 5 à 10 mg p.j. en 1 prise

ARICEPT (Pfizer)

donépézil, chlorhydrate compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/	47,28 €
98 x 5 mg	R/	114,00 €
28 x 10 mg	R/	53,31 €
56 x 10 mg	R/	90,39 €
98 x 10 mg	R/	130,90 €

ARICEPT (PI-Pharma)

donépézil, chlorhydrate compr. pellic.		
56 x 10 mg (importation parallèle)	R/b! \square	27,62 €

DONEPEZIL APOTEX (Apotex)

donépézil, chlorhydrate compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,10 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,10 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	26,30 €

DONEPEZIL EG (Eurogenerics)

donépézil, chlorhydrate compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,43 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,46 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,43 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	27,46 €

DONEPEZIL KRKA (KRKA)

donépézil, chlorhydrate compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,43 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,46 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,43 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	27,46 €

DONEPEZIL SANDOZ (Sandoz)

donépézil, chlorhydrate compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,43 €
56 x 5 mg	R/b! \ominus	33,38 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,42 €
compr. pellic. (séc.)		
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,43 €
56 x 10 mg	R/b! \ominus	21,44 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	27,42 €
compr. orodisp.		
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,46 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	26,34 €

DONEPEZIL TEVA (Teva)

donépézil, chlorhydrate compr. pellic.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,10 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,44 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,10 €
56 x 10 mg	R/b! \ominus	18,10 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	27,44 €
compr. orodisp.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,15 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	26,34 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,15 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	26,34 €

Galantamine

Posol. 8 à 24 mg p.j. en 2 prises (en 1 prise pour lib. prolongée)

GALANTAMIN SANDOZ (Sandoz)

galantamine (bromhydrate) gél. lib. prol.		
84 x 8 mg	R/b! \ominus	63,04 €
84 x 16 mg	R/b! \ominus	36,32 €
84 x 24 mg	R/b! \ominus	36,27 €

REMINYL (Janssen-Cilag)

galantamine (bromhydrate) gél. lib. prol.		
28 x 8 mg	R/b! \square	15,14 €
28 x 16 mg	R/b! \square	15,16 €
84 x 16 mg	R/b! \square	41,32 €
28 x 24 mg	R/b! \square	15,16 €
84 x 24 mg	R/b! \square	41,29 €
sol.		
100 ml 4 mg/1 ml	R/b! \square	33,40 €

Rivastigmine*Posol.*

- *per os*: 3 à 12 mg p.j. en 2 prises
 - *voie transderm.*: 1 dispositif transderm.
 1 x p.j.

EXELON (Novartis Pharma)

rivastigmine (hydrogénotartrate)			
gél.			
56 x 1,5 mg	R/b!	⊖	38,34 €
56 x 3 mg	R/b!	⊖	40,76 €
56 x 4,5 mg	R/b!	⊖	40,76 €
56 x 6 mg	R/b!	⊖	41,67 €

EXELON (Novartis Pharma) ▽

rivastigmine			
dispositif transderm.			
30 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	43,10 €
30 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	43,10 €
90 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	115,82 €
30 x 13,3 mg/24 h (27 mg/15 cm ²)	R/		89,70 €

RIVASTIGMINE MYLAN (Mylan) ▽

rivastigmine			
dispositif transderm.			
30 x 4,6 mg/24 h (6,9 mg/4,6 cm ²)	R/b!	⊖	38,08 €
30 x 9,5 mg/24 h (13,8 mg/9,2 cm ²)	R/b!	⊖	38,08 €
90 x 9,5 mg/24 h (13,8 mg/9,2 cm ²)	R/b!	⊖	110,81 €
(contient de l'aluminium)			

RIVASTIGMINE TEVA (Teva) ▽

rivastigmine			
dispositif transderm.			
30 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	32,74 €
90 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	84,48 €
30 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	37,92 €
90 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	99,34 €
90 x 13,3 mg/24 h (27 mg/15 cm ²)	R/b!	⊖	110,81 €

RIVASTIGMIN SANDOZ (Sandoz) ▽

rivastigmine			
dispositif transderm.			
30 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	32,64 €
90 x 4,6 mg/24 h (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	84,46 €
30 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	32,64 €
90 x 9,5 mg/24 h (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	110,81 €
90 x 13,3 mg/24 h (27 mg/15 cm ²)	R/b!	⊖	110,81 €

10.11.2. MÉMANTINE

La mémantine est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques (de type NMDA).

Positionnement

– Voir 10.11.

Effets indésirables

– Hallucinations, confusion, agitation, vertiges, céphalées, fatigue, bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire.

Interactions

– Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres substances à effet anticholinergique (voir *Intro.6.2.3.*), et d'effets indésirables dopaminergiques en cas d'association à des médicaments dopaminergiques.

Posol. 5 à 20 mg p.j. en 1 prise

EBIXA (Lundbeck) Ⓢ

mémantine, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	28,41 €
compr. pellic.			
28 x 20 mg	R/b!	⊖	48,21 €
84 x 20 mg	R/		60,56 €

MEMANTINE APOTEX (Apotex) Ⓢ

mémantine, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	20,41 €
compr. pellic.			
84 x 20 mg	R/b!	⊖	31,48 €

MEMANTINE EG (Eurogenerics) Ⓢ

mémantine, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	23,37 €
compr. pellic.			
98 x 20 mg	R/b!	⊖	44,95 €

MEMANTINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

mémantine, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	23,38 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	44,14 €
100 x 10 mg	R/		44,95 €
compr. pellic. (séc. en 4)			
56 x 20 mg	R/b!	⊖	66,48 €
98 x 20 mg	R/b!	⊖	48,62 €
100 x 20 mg	R/		44,95 €

MEMANTINE TEVA (Teva) Ⓢ

mémantine, chlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
28 x 10 mg	R/b!	⊖	16,68 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	37,70 €
compr. pellic.			
98 x 20 mg	R/b!	⊖	37,70 €

10.11.3. GINKGO BILOBA**Positionnement**

– Voir 10.11.

Effets indésirables

– Convulsions chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie [voir *Folia d'août 2003*].

– Risque d'hémorragie.

<i>Posol.</i> 120 à 240 mg p.j. en 3 prises

FOCUZINE (VSM)

Ginkgo biloba (extrait, EGb761) compr. pellic. 60 x 40 mg	18,86 €
---	---------

TANAKAN (Ipsen)

Ginkgo biloba (extrait, EGb761) compr. enr. 90 x 40 mg	R/ 26,52 €
sol. 90 ml 40 mg/1 ml	R/ 26,52 €

TAVOFORCE (VSM)

Ginkgo biloba (extrait, EGb761) compr. pellic. 60 x 240 mg	R/ 69,91 €
--	---------------

TAVONIN (VSM)

Ginkgo biloba (extrait, EGb761) compr. pellic. 100 x 40 mg	R/ 34,35 €
30 x 120 mg	R/ 35,45 €
60 x 120 mg	R/ 50,59 €
90 x 120 mg	R/ 67,61 €

10.12. Médicaments de la maladie de Huntington

Positionnement

– La tétrabénazine a des effets antidopaminergiques. Elle est proposée dans le traitement symptomatique de la maladie de Huntington (chorée). Les antipsychotiques peuvent aussi être utilisés dans cette indication lorsque les mouvements choréiques sont très invalidants.

Contre-indications

- Maladie de Parkinson.
- Dépression.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs des MAO.

Effets indésirables

- Vertiges, troubles extrapyramidaux.
- Asthénie, dépression parfois sévère, anxiété.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Syndrome malin des antipsychotiques (rare).

Interactions

- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif et à l'alcool.
- La tétrabénazine est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas d'insuffisance hépatique.

TETRABENAZINE AOP ORPHAN
PHARMACEUTICALS (AOP)

tétrabénazine
compr. (séc.)
112 x 25 mg

R/b ⊖ 155,41 €

10.13. Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Positionnement

– Le riluzole ralentit légèrement la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), sans effet sur les symptômes, ni sur la spasticité. La réponse au traitement est très variable d'un patient à l'autre, vraisemblablement en raison de l'hétérogénéité de la maladie.

Effets indésirables

– Riluzole: asthénie, nausées, élévation des transaminases sériques, réactions anaphylactiques et œdème angioneurotique.

Interactions

– Le riluzole est un substrat du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale.

Riluzole

RILUTEK (Sanofi Belgium)

riluzole
compr. pellic.
56 x 50 mg R/b! € 150,32 €

TEGLUTIK (Effik)

riluzole
susp. [5 mg/1 ml]
300 ml 50 mg/10 ml R/b! € 86,18 €

RILUZOL ACTAVIS (Aurobindo)

riluzole
compr. pellic.
56 x 50 mg R/b! € 146,03 €

10.14. Médicaments de la sclérose en plaques (SEP)

Les médicaments suivants sont utilisés dans la sclérose en plaques (SEP).

- Prévention des exacerbations
 - alemtuzumab (voir 12.3.2.4.1.)
 - cladribine (voir 13.2.2.)
 - fumarate de diméthyle (voir 12.3.2.4.2.)
 - fingolimod (voir 12.3.2.4.3.)
 - acétate de glatiramère (voir 12.3.2.4.4.)
 - interférons β -1a et β -1b (voir 12.3.2.3.)
 - mitoxantrone (voir 13.3.1.)
 - natalizumab (voir 12.3.2.4.5.)
 - ocrélizumab (voir 12.3.2.4.6.)
 - tériflunomide (voir 12.3.2.4.7.).
- Prise en charge des symptômes chroniques
 - baclofène (voir 10.8.)
 - cannabis (voir 10.8.)
 - fampridine (voir)
 - tiazinidine (voir 10.8.).

Positionnement

- Voir *Folia de mars 2009*, *Folia de janvier 2014*, *Folia de décembre 2014* et *Folia de février 2015*.

- La sclérose en plaques (SEP) se subdivise en différents types, en fonction de l'évolution clinique.

- SEP avec alternance de poussées et de rémissions, dites «SEP rémittentes» (*Relapsing-Remitting MS*).
- SEP primaire progressive (*Primary-Progressive MS*) et SEP primaire progressive avec poussées («*Agressive Relapsing MS*»).
- SEP secondaire progressive (*Secondary-Progressive MS*).

- Le traitement de la SEP repose sur le traitement des exacerbations, un traitement de fond (prévention des exacerbations) et le traitement des symptômes chroniques.

- Traitement des exacerbations

- Le traitement consiste généralement en l'administration intraveineuse d'un corticostéroïde (p.ex. méthylprednisolone). Des corticostéroïdes par voie orale sont parfois utilisés.

- Prévention des exacerbations

- L'évolution variable de la SEP rend l'évaluation de l'effet d'un traitement difficile. Pour cette raison, il existe beaucoup de discussions concernant la méthodologie des études et leurs résultats ne sont souvent pas univoques.

- Médicaments utilisés pour modifier l'évolution de la maladie:

- *SEP avec alternance de poussées et de rémissions*: les interférons β et le glatiramère sont utilisés comme premier choix. Ils diminuent d'environ 30 % le nombre d'exacerbations dans des études d'une durée de 2 à 3 ans. L'effet sur les limitations fonctionnelles est tout au plus limité. Il ne semble pas y avoir de différences quant à l'efficacité entre les différents interférons β , ni entre les interférons et le glatiramère. La mitoxantrone et le natalizumab [voir *Folia de janvier 2014*] sont utilisés comme deuxième choix, après échec des interférons et du glatiramère, mais l'expérience avec ces médicaments est plus limitée et leurs effets indésirables sont parfois très graves. La place du tériflunomide [voir *Folia de décembre 2014*], de l'alemtuzumab [voir *Folia de février 2015*], du fingolimod, du fumarate de diméthyle et de l'ocrélizumab [voir *Folia d'avril 2018*] n'est pas encore claire.

- *SEP primaire progressive*: pour aucun traitement un effet convaincant sur la progression de la maladie n'a été démontré jusqu'à présent. L'ocrélizumab est le premier médicament qui a cette indication mais son efficacité n'est pas clairement démontrée [voir *Folia d'avril 2018*].

- *SEP secondaire progressive*: les immunomodulateurs cités ci-dessus n'ont pas de place, à l'exception de l'interféron β chez les patients qui présentent encore des exacerbations.

- Prise en charge des symptômes chroniques

- Fatigue: l'amantadine et certains psychostimulants (entre autres modafinil, voir 10.4.) sont utilisés, mais les preuves d'efficacité sont faibles.
- Spasticité: les données disponibles les plus convaincantes concernent un traitement oral par le baclofène ou la tizanidine (voir 10.8.). D'autres traitements tels que les benzodiazépines et le dantrolène ou, en cas de spasticité réfractaire, la toxine botulique peuvent être utiles. Les preuves concernant l'efficacité du cannabis [voir *Folia de septembre 2015*] et fampridine [voir *Folia de juin 2017*] sont limitées.
- Tremblements et ataxie: les β -bloquants, certains antiépileptiques (p.ex. la primidone; voir 10.7.) ou le clonazépam (voir 10.1.) peuvent être utiles dans certains cas individuels, mais leur emploi est limité en raison des effets indésirables.
- La douleur dans la SEP est souvent d'origine neuropathique (voir 8.1. et *Fiche de Transparence «Douleurs neuropathiques»*).
- Névralgie de trijumeau: la carbamazépine (voir 10.7.2.1.) est le premier choix. En cas d'efficacité insuffisante, on peut essayer un autre antiépileptique (p.ex. la gabapentine).
- L'hyperactivité vésicale avec incontinence d'urgence est fréquente chez les patients atteints de SEP; des anticholinergiques ou, dans une moindre mesure le β_3 -mimétique mirabégron, peuvent être utilisés (voir 7.1.1. et *Fiche de Transparence «Incontinence urinaire»*).

11. Infections

- 11.1. Antibactériens
- 11.2. Antimycosiques
- 11.3. Antiparasitaires
- 11.4. Antiviraux

Ce chapitre concerne les médicaments utilisés dans les infections. Dans certaines rubriques, nous renvoyons au «*Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire*» (édition 2012), édité par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC). Vous pouvez consulter ce guide sur <http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/guide-belge-de-traitement-anti-infectieux-en-pratique-ambulatoire-2012>. Les directives de BAPCOC pour le traitement anti-infectieux dans les hôpitaux sont disponibles sur <http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/recommandations-de-traitements-anti-infectieux-en-milieu-hospitalier-2017-integral>.

Le *Tableau 11a. en 11.1.* reprend les principaux micro-organismes pathogènes.

11.1. Antibactériens

Mécanisme d'action

– Les antibiotiques bloquent des processus métaboliques vitaux spécifiques des bactéries sensibles de sorte que leur développement est soit inhibé (effet bactériostatique), soit arrêté définitivement (effet bactéricide). La distinction entre l'activité bactériostatique et l'activité bactéricide repose sur des analyses *in vitro* et n'est pas facile à transposer en clinique; une supériorité des antibiotiques bactéricides n'a été démontrée que dans des infections graves (p.ex.méningite, endocardite, bactériémie). Plus important, l'effet antibactérien n'apparaît qu'à partir d'une certaine concentration de l'antibiotique, la concentration minimale inhibitrice (CMI); si la concentration descend en-dessous de la CMI, la croissance bactérienne reprend le plus souvent.

– Pour la plupart des classes d'antibiotiques (p.ex.pénicillines, céphalosporines), il est admis que la durée pendant laquelle la concentration sérique reste supérieure à la CMI est cruciale pour l'activité; cette durée dépend de la dose administrée mais surtout de la durée de demi-vie de l'antibiotique et de l'intervalle de temps entre deux prises. Pour d'autres antibiotiques (p.ex.aminoglycosides, quinolones), il importe surtout d'atteindre le pic de concentration étant donné l'existence d'un effet «postantibiotique» (inhibition temporaire de la croissance microbienne même lorsque les concentrations de l'antibiotique ne sont plus mesurables); pour ces antibiotiques, une administration moins fréquente que celle estimée en fonction de la durée de demi-vie est donc suffisante.

Résistance

– Le problème de la résistance mondiale suscite beaucoup d'attention [voir *Folia d'octobre 2016*].

– Une CMI est toujours une moyenne par rapport à une population de germes: certaines souches nécessitent une CMI plus élevée, d'autres plus basse. Lorsque les concentrations d'un antibactérien sont inférieures ou à peine supérieures à la CMI du germe, seuls les micro-organismes les plus sensibles sont inhibés tandis que ceux qui sont moins sensibles, c.-à-d. ceux avec une résistance (partielle), continueront à se développer. C'est ainsi qu'un clone plus résistant peut être sélectionné lors d'un traitement antibiotique. Pour éviter cela, il convient d'utiliser une dose d'antibiotique suffisamment élevée à une fréquence d'administration adéquate. Avec les germes partiellement résistants, une dose d'antibiotique encore plus élevée peut toutefois être encore efficace. Dans les infections respiratoires, il convient par exemple de tenir compte de la résistance partielle du pneumocoque et on utilisera des doses d'amoxicilline plus élevées que dans la maladie de Lyme par exemple.

– Une résistance peut être présente naturellement («résistance naturelle»), peut apparaître suite à une mutation spontanée, ou peut être transmise par échange

de matériel génétique entre différentes souches bactériennes («résistance acquise»). En présence d'une pression de sélection due à l'exposition à des antibiotiques, les germes résistants déjà présents peuvent augmenter rapidement en nombre.

Positionnement

– Les antibiotiques ont une importance cruciale dans les infections bactériennes graves (méningite, pneumonie, septicémie...), mais ils n'apportent pas de bénéfice ou seulement un bénéfice marginal dans les infections évoluant spontanément de façon favorable telles que bronchite, rhinosinusite, pharyngite chez les patients dont l'immunité est normale.

– L'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques disponibles est inquiétante, entre autres en raison de leur utilisation irrationnelle. Les recommandations de la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC) permettent d'y remédier.

– Dans les infections des voies respiratoires supérieures [voir *Folia d'octobre 2017 et Folia d'octobre 2018*] mais aussi par exemple en cas de bactériurie asymptomatique [voir *Folia de février 2008*], un traitement antibiotique n'apporte la plupart du temps que peu ou pas de bénéfice. En revanche, les antibiotiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables, de l'apparition de résistances ainsi que d'une augmentation du risque de récurrences.

– Par contre, chez les patients atteints d'infection grave aiguë, une antibiothérapie sera instaurée le plus rapidement possible, certainement en cas de suspicion de septicémie.

– Un traitement prophylactique par des antibiotiques n'est généralement pas justifié. Les exceptions à cette règle sont:

- prophylaxie de courte durée lors de certaines interventions chirurgicales [voir l'avis du Conseil Supérieur de la Santé «Recommandations pour l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie» (HGR 5303-4) via www.health.belgium.be/fr/conseil-superieur-de-la-sante; mot-clé: «Avis 5303-4»];
 - prophylaxie en cas de morsure animale ou humaine, en fonction de la localisation ou en présence de facteurs de risque [voir *Folia de juillet 2003 et Folia de mars 2004*];
 - prophylaxie de l'endocardite bactérienne ou d'infections postopératoires tardives de prothèses chez les patients à risque lors de certaines interventions [voir *Folia de février 2010 et Folia de juillet 2014*];
 - prophylaxie en cas de contact avec des patients atteints d'une méningite à méningocoques. Pour la Fédération Wallonie-Bruxelles l'avis peut être demandé auprès de la cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ (via <https://www.wiv-isp.be/matra/CF/connexion.aspx> (région Wallone) et <https://www.wiv-isp.be/matra/bru/connexion.aspx> (Bruxelles Capitale); pour les recommandations, voir <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Meningo.pdf>); pour la Communauté flamande l'avis peut être demandé auprès des «diensten infectieziektebestrijding» de la Communauté flamande (via <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>; pour les recommandations, voir <https://www.zorg-en-gezondheid.be/менингokokken-invasieve-infecties>).
 - prophylaxie chez certains patients atteints d'une immunosuppression sévère (p.ex. après une greffe de moelle ou une transplantation d'organe, chez les patients infectés par le VIH avec un faible taux de lymphocytes CD4).
- Lors de l'instauration d'un traitement antibactérien en pratique ambulatoire, on ne pourra que rarement s'appuyer sur l'identification du germe causal et sur l'antibiogramme. Le choix empirique du traitement se base dès lors sur les germes les plus susceptibles d'être rencontrés dans cette infection, et s'oriente sur un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible. Dans les infections hospitalières, le choix initial de l'antibiotique est également empirique; étant donné le risque accru de germe résistant, ce choix empirique doit souvent inclure un antibiotique à plus large spectre, en tenant compte des données de résistance locale. Ce traitement doit ensuite être adapté en fonction de l'identification du micro-organisme responsable et de son antibiogramme; si ce germe est encore sensible à un antibiotique à spectre plus étroit, il est préférable de passer à cet antibiotique. Les associations d'antibactériens sont de préférence évitées, sauf si l'association permet de contrecarrer l'apparition d'une résistance (p.ex. dans les infections à *Mycobacterium tuberculosis* ou à *Helicobacter pylori*), ou si le risque de ne pas couvrir suffisamment un pathogène éventuel avec une monothérapie empirique est élevé (par ex. en cas d'infections hospitalières compliquées).

Tableau 11a. CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX MICRO-ORGANISMES RENCONTRÉS EN PATHOLOGIE HUMAINE
Cocci Gram positif

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis et autres staphylocoques coagulase-négatifs
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes (groupe A, β -hémolytique) et groupes C et G
Streptococcus agalactiae (groupe B, β -hémolytique)
Streptococcus viridans
Streptococcus gallolyticus groupe D
Peptostreptococcus (streptocoque anaérobie)
Streptococcus pneumoniae (pneumocoque)
Enterococcus species

Cocci Gram négatif

Neisseria gonorrhoeae (gonocoque)
Neisseria meningitidis (méningocoque)
Moraxella catarrhalis

Bacilles Gram positif
Aérobies

Bacillus anthracis
Corynebacterium diphtheriae
Listeria monocytogenes

Anaérobies

Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Clostridium tetani

Bacilles Gram négatif
Aérobies

- Entérobactéries
 - Citrobacter species*
 - Enterobacter cloacae* et *aerogenes*
 - Escherichia coli*
 - Klebsiella pneumoniae*
 - Proteus mirabilis*
 - Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*
 - Salmonella typhi* et autres *salmonellae*
 - Serratia species*
 - Shigella species*
 - Yersinia enterocolitica*
- Autres bacilles Gram négatif
 - Acinetobacter species*
 - Bordetella pertussis*
 - Brucella*

Calymmatobacterium granulomatis
Campylobacter species
Francisella tularensis
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Helicobacter pylori
Legionella pneumophila
Leptotrichia buccalis
Pseudomonas aeruginosa
Vibrio cholerae

Anaérobies stricts

Bacteroides fragilis et non-*fragilis*
Fusobacterium species
Prevotella species
Porphyromonas species

Bacilles acido-résistants

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium non-tuberculosis
Mycobacterium leprae

Actinomycètes

Actinomyces israelii
Nocardia species

Chlamydia

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Chlamydia trachomatis

Champignons et levures

Aspergillus species
Blastomyces dermatidis
Candida albicans et non-*albicans*
Coccidioides
Cryptococcus neoformans
 Dermatophytes (*Tinea*)
Histoplasma capsulatum
 Mucorales
Sporotrichum

Mycoplasmes

Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Spirochètes

Borrelia burgdorferi
Borrelia recurrentis
Leptospira
Treponema pallidum

Effets indésirables

- Tous les antibactériens peuvent influencer la flore commensale, avec pour conséquence de la diarrhée et des infections par des levures ou des champignons. Une colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridium difficile* peut survenir après un traitement par divers antibiotiques, mais plus fréquemment avec la lincomycine et la clindamycine [voir *Folia de février 2016*].
- Certains antibactériens provoquent des effets indésirables gastro-intestinaux qui ne sont pas dus uniquement au développement surabondant de certains micro-organismes.

Interactions

- Antagonistes de la vitamine K: des interactions ont été décrites avec presque tous les antibiotiques. Les céphalosporines (surtout la céfazoline) et le co-trimoxazole peuvent renforcer l'effet des antagonistes de la vitamine K; la rifampicine peut diminuer leur effet. Pour les autres antibiotiques, les preuves d'interactions sont plus faibles. Il est néanmoins recommandé, par prudence, de contrôler l'INR dans les 3 à 5 jours suivant l'instauration de n'importe quel traitement antibiotique.
- Il n'a jamais été prouvé que les antibiotiques diminuent la fiabilité des contraceptifs oraux, sauf pour la rifampicine et la rifabutine qui accélèrent le métabolisme des contraceptifs oraux.

Posologie

- Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires lorsqu'il s'agit d'infections causées par des micro-organismes potentiellement moins sensibles ou d'infections au niveau d'organes avec une mauvaise pénétration tissulaire de l'antibiotique (p.ex. la prostate).
- Dans les infections des voies urinaires basses, à l'exception de la prostatite et de l'orchi-épididymite, les médicaments éliminés par voie rénale peuvent être administrés à des doses moins élevées en raison de leurs concentrations urinaires élevées.
- Chez les enfants, les doses doivent être calculées en fonction du poids corporel. Il n'existe pas de règle générale; lorsqu'une préparation est commercialisée sous une forme destinée à l'usage pédiatrique, la posologie pédiatrique est mentionnée.
- En cas d'insuffisance rénale, les médicaments éliminés par voie rénale doivent être administrés à plus faible dose. Cet ajustement est particulièrement important pour les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite tels que les aminoglycosides [voir *Folia d'août 2010*].

11.1.1. ANTIBIOTIQUES BÉTA-LACTAMES

Différentes classes d'antibiotiques appartiennent à ce groupe; elles se caractérisent par la présence d'un cycle β -lactame: les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames.

11.1.1.1. Pénicillines

Positionnement

- Les pénicillines naturelles (pénicilline G ou benzylpénicilline; pénicille V ou phénoxyéthylpénicilline) ont un spectre antibactérien étroit; les amino-, carboxy-, amidino- et acyluréidopénicillines semi-synthétiques ont un spectre plus large, étendu en particulier aux germes Gram négatif.
- Les pénicillines peuvent être inactivées par des enzymes bactériennes qui ouvrent le cycle β -lactame, également appelées les β -lactamases. Il s'agit entre autres des pénicillinases produites par

les staphylocoques, et de différentes sortes de β -lactamases produites par des souches Gram négatif (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* et autres entérobactéries, *Pseudomonas*). L'oxacilline et ses dérivés ne sont pas sensibles aux pénicillinases produites par les staphylocoques; la témocilline est résistante à la plupart des β -lactamases produites par les germes Gram négatif. L'ajout d'un inhibiteur des β -lactamases permet aussi d'éviter l'inactivation par les β -lactamases, p.ex. de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique, ou de la pipéracilline avec le tazobactam. On constate toutefois une prévalence accrue de nouvelles β -lactamases qui ne peuvent pas toujours être inactivées par les inhibiteurs des β -lactamases disponibles. Cela pose surtout des problèmes vis-à-vis de germes pathogènes hospitaliers; la diffusion de ces germes en dehors de l'hôpital est en augmentation constante.

– Les pénicillines restent les antibiotiques de premier choix dans de nombreuses infections, aussi bien en pratique ambulatoire qu'en milieu hospitalier.

– La plupart des pneumocoques sont toujours sensibles aux pénicillines, mais vu le pourcentage quand même important de résistance partielle aux pénicillines, il est nécessaire d'utiliser un dosage élevé afin de garantir des concentrations suffisamment élevées. Dans la pratique ambulatoire, il n'y a donc que l'amoxicilline à dose élevée qui entre en ligne de compte pour le traitement oral d'infections à pneumocoques. La résistance du pneumocoque n'est pas liée à la production de β -lactamases; l'ajout d'un inhibiteur des β -lactamases (p.ex. l'acide clavulanique) à la pénicilline n'a donc aucune utilité pour éliminer un pneumocoque résistant partiellement à la pénicilline.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Les pénicillines sont peu toxiques mais peuvent provoquer des manifestations allergiques (y compris un choc anaphylactique), de la diarrhée et une infection à candida.

– Allergie aux pénicillines

- Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines. L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présentent en réalité une allergie IgE-médiée. Un test cutané peut être utile.

- Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.

- D'autres réactions, ne mettant pas la vie en danger, sont des réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique), et d'autres réactions (éruption maculo-papuleuse ou morbilliforme).

- Environ 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines de première et deuxième génération. Ces patients peuvent toutefois être traités par une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération, un monobactame ou un carbapénème.

11.1.1.1. Pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases

Ce groupe comprend la pénicilline G (benzylpénicilline) et la pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline).

Positionnement

– Voir 11.1.1.1.

– Ces pénicillines sont très actives sur la plupart des streptocoques, les bacilles Gram positif, les spirochètes (syphilis) et certaines neisseria. Elles ne sont que peu actives sur les entérocoques et l'*Haemophilus influenzae*, et ne sont pas actives sur la plupart des bacilles Gram négatif.

– La plupart des souches de staphylocoques (> 90%) sont résistantes par production d'une pénicillinase.

– La pénicilline V n'est pas appropriée pour le traitement d'infections à pneumocoques en raison d'une trop grande résistance.

– La résistance des gonocoques est de plus en plus importante, de sorte que les pénicillines ne représentent plus un choix empirique dans le traitement de la gonorrhée. Une résistance croissante aux pénicillines est aussi décrite avec les méningocoques.

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Pharyngite causée par des streptocoques β -hémolytiques du groupe A: lorsqu'un antibiotique s'avère nécessaire, la pénicilline V est le premier choix. Il n'existe pas de forme de pénicilline V disponible sur le marché qui soit adaptée pour les jeunes enfants, et les modalités pratiques ne permettent pas la préparation magistrale du sirop [voir *Folia de juin 2016*]; un sirop à base de cefadroxil constitue dans ce cas une bonne alternative (voir 11.1.1.2.1.).

- Syphilis primaire, secondaire et latente: la benzylpénicilline par voie intraveineuse et la benzathinepénicilline par voie intramusculaire restent les premiers choix. Ces formes de pénicillines sont parfois indisponibles en Belgique; elles peuvent être importées de l'étranger.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Interactions

– Voir 11.1.

Administration et posologie

– La pénicilline G (benzylpénicilline) est utilisée uniquement par voie parentérale car elle est détruite dans l'estomac.

– La pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline) est acidorésistante; elle peut être donnée par voie orale mais son absorption est incomplète. Il est recommandé de la prendre 1 heure avant le repas. La dose de pénicilline V chez l'enfant est de 50.000 UI/kg/jour en 3 ou 4 prises, p.ex.pendant 7 jours lorsqu'un antibiotique est estimé nécessaire pour une pharyngite à streptocoques; des doses plus élevées sont indiquées dans les infections sévères.

Benzylpénicilline (pénicilline G)

PENADUR L.A. (Vesale) G_{II}

benzylpénicilline, benzathine
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + amp.]
1 x 1.200.000 UI + 5 ml solv.
R/c \circ 20,20 €
(résorption lente sur 4 semaines)

PENICILLINE (Kela) G_{II}

benzylpénicilline, sodium
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v./i.artic./i.burs. [flac.]
100 x 1.000.000 UI U.H. [57 €]
100 x 2.000.000 UI U.H. [68 €]
100 x 5.000.000 UI U.H. [173 €]

Posol.

- adulte: 1.000.000 UI ou plus p.j. en 4 injections i.m. ou en perfusion
- enfant: 25.000 UI/kg ou plus p.j. en 4 injections i.m. ou en perfusion

Phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V)

PENI-ORAL (Vesale) G_{II}

phénoxyéthylpénicilline, potassium
compr. enr. (séc.)
15 x 1.000.000 UI R/c \circ 10,07 €

Posol. adulte: 3.000.000 UI ou plus p.j. en 3 prises 1 heure avant le repas

11.1.1.1.2. Pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases

Il s'agit de la flucloxacilline. Il n'existe plus de spécialité à base d'oxacilline.

Positionnement

– Etant donné leur bonne activité vis-à-vis des staphylocoques producteurs de pénicillinases, les infections dues à ces micro-organismes représentent l'indication préférentielle de ces pénicillines. Les souches de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) sont toutefois résistantes à la flucloxacilline, ainsi qu'à tous les autres antibiotiques β -lactames, à l'exception de la ceftaroline [en ce qui concerne le MRSA, voir *Folia de mars 2007*]. Les souches de MSRA se rencontrent principalement en milieu hospitalier et dans les maisons de repos et de soins.

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Infections cutanées (cellulite, abcès...) nécessitant une antibiothérapie systémique; celles-ci sont surtout dues à des staphylocoques producteurs de pénicillinases, et à des streptocoques sensibles à la pénicilline.
- Mastite puerpérale si, après 24 heures, les conseils non médicamenteux ne sont pas suffisants; celle-ci est surtout due à des staphylocoques producteurs de pénicillinases.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
– Antécédents d'hépatite cholestatique en cas de traitement antérieur par la flucloxacilline.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.1.
– Hépatite cholestatique.

Interactions

– Voir 11.1.
– La flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de voriconazole chez 50% des patients.

Flucloxacilline

Posol. per os:

- adulte: 1 à 2 g p.j. ou plus en 3 à 4 prises
- enfant: 25 à 50 mg/kg/j. en 3 à 4 prises à prendre 1 heure avant ou 2 heures après le repas

FLOXAPEN (Aurobindo)

flucloxacilline (sodium)
gél.
16 x 500 mg R/c \circ 14,97 €
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]
10 x 250 mg U.H. [7 €]
10 x 500 mg U.H. [15 €]
10 x 1 g U.H. [30 €]

FLOXAPEN (PI-Pharma)

flucloxacilline (sodium) gél.			
16 x 500 mg	R/c O		14,16 €
(importation parallèle)			

STAPHYCID (Trenker)

flucloxacilline (sodium) gél.			
16 x 500 mg	R/c O		14,16 €
flucloxacilline (magnésium) sirop susp. (pdr)			
80 ml 250 mg/5 ml	R/c O		10,29 €

11.1.1.1.3. Aminopénicillines

Il s'agit de l'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique, un inhibiteur des β -lactamases. L'ampicilline, une autre aminopénicilline, a été retirée du marché en octobre 2017.

Positionnement

– L'amoxicilline est surtout active sur les souches non productrices de β -lactamases d'*Haemophilus influenzae*, d'*Helicobacter pylori*, d'*Escherichia coli*, de *Proteus mirabilis*, et sur des souches de salmonella, shigella et listeria.

– Par rapport à la pénicilline G, l'amoxicilline est plus active sur *Enterococcus faecalis*, mais un peu moins actives sur la plupart des micro-organismes Gram positif (p.ex. *Streptococcus pneumoniae*); c'est pourquoi les doses doivent être augmentées dans les infections sévères ou en cas de suspicion de résistance partielle.

– L'amoxicilline est sensible aux β -lactamases et n'est donc pas actives sur les germes producteurs de β -lactamases. Beaucoup d'entérobactéries (parmi lesquelles des souches d'*E. coli*, et des souches de salmonella et de shigella), mais aussi de nombreuses souches d'*H. influenzae* et de *M. catarrhalis* et la plupart des staphylocoques produisent des β -lactamases.

– Après prise orale, l'amoxicilline est absorbée à raison d'environ 80%.

– L'association d'un inhibiteur des β -lactamases (p.ex. l'acide clavulanique) à l'amoxicilline étend le spectre antibactérien à certains micro-organismes producteurs de β -lactamases tels que *S. aureus* méticillino-sensible, *Klebsiella spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis*. *Pseudomonas aeruginosa* est résistant par nature.

– Cette association est rarement indiquée en première ligne: ce n'est qu'en présence d'un risque nettement accru de micro-organismes producteurs de β -lactamases que l'association d'amoxi-

cilline + acide clavulanique est le premier choix.

– L'association d'amoxicilline + acide clavulanique est aussi utilisée dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie) et dans les infections hospitalières. En milieu hospitalier, il existe une résistance acquise croissante vis-à-vis de l'amoxicilline + acide clavulanique.

– Amoxicilline: principales indications en pratique ambulatoire

- Pneumonie acquise en communauté et exacerbation sévère de BPCO: l'amoxicilline est le premier choix comme traitement empirique chez les patients ne présentant pas de comorbidité, et ce vu la bonne résorption intestinale et la bonne efficacité contre le pneumocoque, le pathogène respiratoire le plus fréquent et le plus dangereux. La dose doit toutefois être suffisamment élevée, étant donné qu'en Belgique, environ 10% des pneumocoques sont partiellement résistants (voir 11.1. rubrique «Résistance»); environ 2 % sont complètement résistants aux aminopénicillines.

- Otite moyenne et rhinosinusite lorsqu'un antibiotique est indiqué.

- Abscess dentaire avec extension locale de l'infection jusqu'à l'os: 1 à 2 g par jour en 3 à 4 prises pendant 3 à 5 jours.

- Maladie de Lyme: l'amoxicilline est une des options thérapeutiques mais la doxycycline constitue le traitement de premier choix [voir *Folia de mai 2015*].

- Eradication d'*Helicobacter pylori*: l'amoxicilline fait partie des schémas thérapeutiques (voir 3.1.).

- Prophylaxie de l'endocardite en cas d'intervention dentaire: une seule prise de 2 grammes d'amoxicilline (par voie orale) constitue le premier choix [voir *Folia de juillet 2014*].

– Amoxicilline + acide clavulanique: principales indications en pratique ambulatoire

- Adultes:

- pneumonie chez les patients avec une comorbidité ou une diminution de l'immunité: traitement empirique;

- exacerbation aiguë de BPCO chez les patients avec une comorbidité;

- pneumonie de fausse déglutition;
- diverticulite non compliquée lorsqu'un traitement antibactérien s'avère nécessaire.

- Enfants:
 - l'association amoxicilline + acide clavulanique n'est pas un premier choix dans les infections des voies respiratoires;
 - rhinosinusite aiguë ou otite moyenne aiguë: à n'envisager qu'en l'absence d'amélioration après 2 à 3 jours de traitement par l'amoxicilline seule.
- Plaies par morsure:
 - traitement en cas de surinfection;
 - prophylaxie en cas de plaies au niveau des mains ou du visage, en cas de morsures de chat ou de morsures humaines, et en présence de facteurs de risque [voir-Folia de juillet 2003 et Folia de mars 2004].

Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
- Amoxicilline + acide clavulanique: aussi antécédents d'ictère ou de troubles de la fonction hépatique lors d'un traitement antérieur par l'amoxicilline + acide clavulanique.

Effets indésirables

- Voir 11.1. et 11.1.1.1.
- Troubles gastriques et diarrhée, surtout à doses élevées par voie orale et plus fréquemment avec l'amoxicilline + acide clavulanique.
- Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi à l'amoxicilline, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.
- Outre cette allergie aux pénicillines, il existe aussi avec l'amoxicilline un risque d'éruption cutanée maculo-papuleuse; celle-ci est beaucoup plus fréquente en cas de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopu-rinol.
- Amoxicilline + acide clavulanique: aussi hépatite, surtout cholestatique, probablement due à l'acide clavulanique.

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru d'éruption maculo-papuleuse en cas d'association à l'allopu-rinol.

Précautions particulières

- Il convient de diminuer les doses en cas d'insuffisance rénale pour l'amoxicilline + acide clavulanique et en cas d'insuffisance rénale sévère pour l'amoxicilline.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés,

poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Amoxicilline

Posol.

- infections des voies respiratoires:
 - adulte: 3 g p.j. en 3 prises
 - enfant: 75 à 100 mg/kg/j. en 3 à 4 prises
- abcès dentaire: adulte : 1 à 2 g p.j. en 3 à 4 prises
- maladie de Lyme: pendant 14 jours; avec arthrite: 28 jours
- adulte: 1,5 g p.j. en 3 prises
- enfant: 50 mg/kg/j. en 3 prises (max. 500 mg/prise)

AMOXICILLINE EG (Eurogenerics) Ω Ω

amoxicilline			
gél.			
16 x 500 mg	R/c Θ		6,81 €
30 x 500 mg	R/c Θ		12,15 €
compr. pellic. (séc.)			
8 x 1 g	R/c Θ		7,65 €
20 x 1 g	R/c Θ		13,71 €
24 x 1 g	R/c Θ		13,88 €
sirop susp. (pdr)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c Θ		7,13 €
100 ml 500 mg/5 ml	R/c Θ		7,73 €

AMOXICILLINE SANDOZ (Sandoz) Ω Ω

amoxicilline			
gél.			
16 x 500 mg	R/c Θ		6,81 €
compr. disp. (séc.)			
16 x 500 mg	R/c Θ		6,81 €
30 x 500 mg	R/c Θ		12,02 €
8 x 1 g	R/c Θ		7,65 €
20 x 1 g	R/c Θ		12,93 €
24 x 1 g	R/c Θ		13,88 €
sirop susp. (pdr)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c Θ		7,11 €
100 ml 500 mg/5 ml	R/c Θ		7,73 €

CLAMOXYL (GSK) Ω Ω

amoxicilline			
gél.			
16 x 500 mg	R/c Θ		6,81 €
compr. disp. (séc.)			
8 x 1 g	R/c Θ		7,65 €
24 x 1 g	R/c Θ		13,88 €
sirop susp. (pdr)			
100 ml 125 mg/5 ml	R/c Θ		6,53 €
100 ml 250 mg/5 ml	R/c Θ		7,13 €
amoxicilline (sodium)			
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.]			
10 x 1 g + 5 ml solv.	U.H.		[10 €]

CLAMOXYL (PI-Pharma) Ω Ω

amoxicilline			
compr. disp. (séc.) Disp.			
24 x 1 g	R/c Θ		13,88 €
(importation parallèle)			

FLEMOXIN (Astellas) Ω Ω

amoxicilline			
compr. sol. (séc.) Solutab			
30 x 500 mg	R/c Θ		12,02 €
24 x 1 g	R/c Θ		13,88 €

FLEMOXIN (PI-Pharma) Ω Ω

amoxicilline			
compr. sol. (séc.) Solutab			
24 x 1 g	R/c Θ		13,88 €
(importation parallèle)			

Amoxicilline + acide clavulanique*Posol. per os:*

- Infections des voies respiratoires (doses élevées d'amoxicilline en raison du risque de résistance partielle des pneumocoques)

• adulte:

- soit 2,6 g d'amoxicilline p.j. en 3 prises, en utilisant l'association amoxicilline 875 mg/acide clavulanique 125 mg

- soit 4 g d'amoxicilline p.j. en 2 prises, en utilisant l'association amoxicilline 1 g/acide clavulanique 62,5 mg à libération prolongée

- soit 3 g d'amoxicilline p.j. en 3 prises, dont 1,5 g d'amoxicilline sous forme d'une préparation monocomposée et 1,5 g d'amoxicilline en association à l'acide clavulanique (500 mg/125 mg)

• enfant: 75 à 100 mg/kg d'amoxicilline p.j. en 3 prises, dont 37,5 à 50 mg/kg/j. d'amoxicilline sous forme d'une préparation monocomposée et 37,5 à 50 mg/kg/j. d'amoxicilline en association à l'acide clavulanique (9 à 12,5 mg/kg/j.)

- Plaies par morsure

• adulte: amoxicilline 1,5 g p.j. + acide clavulanique 375 mg p.j. en 3 prises

• enfant: amoxicilline 30 à 40 mg/kg/j. + acide clavulanique 7,5 à 10 mg/kg/j. en 3 prises

AMOXICLAV SANDOZ (Sandoz) G_1D

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. enr. (séc.)
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,29 €
30 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 13,95 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. (séc.)
10 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 9,73 €
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 14,30 €

amoxicilline 125 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 31,25 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
60 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 6,05 €
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 6,61 €

amoxicilline 250 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 62,5 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
60 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 7,23 €
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 8,27 €

amoxicilline (sodium) 500 mg
acide clavulanique (potassium) 50 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [8 €]

amoxicilline (sodium) 1 g
acide clavulanique (potassium) 200 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [21 €]

amoxicilline (sodium) 2 g
acide clavulanique (potassium) 200 mg
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [28 €]

AMOCLANEEG (Eurogenerics) G_1D

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic.
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,42 €
30 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 14,14 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic. (séc.)
10 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 9,85 €
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 14,49 €

susp. (pdr, sachet)
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 14,49 €

amoxicilline 125 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 31,25 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 6,65 €

amoxicilline 250 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 62,5 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 8,33 €

AMOXICLAV TEVA (Teva) G_1D

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr.
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,30 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr.
10 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 9,73 €
20 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 14,30 €

amoxicilline 250 mg/5 ml
acide clavulanique (potassium) 62,5 mg/5 ml
sirop susp. (pdr)
100 ml R/c $\text{\textcircled{E}}$ 8,27 €

AMOXICILLIN / CLAVULANIC ACID AB*(Aurabindo) G_1D*

amoxicilline 500 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic.
16 R/c $\text{\textcircled{E}}$ 10,42 €

amoxicilline 875 mg
acide clavulanique (potassium) 125 mg
compr. pellic. (séc.)
10 R/ 9,83 €
20 R/ 14,46 €

AUGMENTIN (GSK) \mathcal{G} \mathcal{D}

amoxicilline 500 mg acide clavulanique (potassium) 125 mg compr. pellic. (séc.) 16	R/c \ominus	10,42 €
susp. (pdr, sachet) 16	R/c \ominus	10,42 €

amoxicilline 875 mg acide clavulanique (potassium) 125 mg compr. pellic. (séc.) 10	R/c \ominus	9,85 €
20	R/c \ominus	14,49 €

amoxicilline 125 mg/5 ml acide clavulanique (potassium) 31,25 mg/5 ml sirop susp. (pdr) 80 ml	R/c \ominus	6,66 €
--	---------------	--------

amoxicilline 250 mg/5 ml acide clavulanique (potassium) 62,5 mg/5 ml sirop susp. (pdr) 80 ml	R/c \ominus	8,14 €
---	---------------	--------

amoxicilline (sodium et base) 1 g acide clavulanique (potassium) 62,5 mg compr. lib. prol. (séc.) Retard 28	R/c $\underline{\circ}$	17,64 €
40	R/c $\underline{\circ}$	22,69 €

amoxicilline (sodium) 500 mg acide clavulanique (potassium) 50 mg sol. inj./perf. (pdr) i.v. P [flac.] 10	U.H.	[8 €]
--	------	-------

amoxicilline (sodium) 1 g acide clavulanique (potassium) 100 mg sol. inj./perf. (pdr) i.v. P [flac.] 10	U.H.	[14 €]
--	------	--------

amoxicilline (sodium) 1 g acide clavulanique (potassium) 200 mg sol. inj. (pdr) i.v. [flac.] 10	U.H.	[21 €]
--	------	--------

amoxicilline (sodium) 2 g acide clavulanique (potassium) 200 mg sol. perf. (pdr) i.v. [flac.] 10	U.H.	[29 €]
---	------	--------

AUGMENTIN (PI-Pharma) \mathcal{G} \mathcal{D}

amoxicilline 500 mg acide clavulanique (potassium) 125 mg compr. pellic. (séc.) 16	R/c \ominus	10,42 €
---	---------------	---------

amoxicilline 875 mg acide clavulanique (potassium) 125 mg compr. enr. (séc.) 10	R/c \ominus	9,85 €
20 (importation parallèle)	R/c \ominus	14,49 €

CLAVUCID (Astellas) \mathcal{G} \mathcal{D}

amoxicilline 500 mg acide clavulanique (potassium) 125 mg compr. disp. Solutab 20	R/c \ominus	11,71 €
--	---------------	---------

amoxicilline 875 mg acide clavulanique (potassium) 125 mg compr. disp. Solutab 20	R/c \ominus	14,30 €
--	---------------	---------

11.1.1.1.4. Carboxypénicillines**Positionnement**

– La témocilline est active contre la plupart des germes Gram négatif, même en présence de β -lactamases entraînant une résistance aux céphalosporines de deuxième, troisième et quatrième génération. Les entérobactéries productrices de carbapénémase sont souvent résistantes à la témocilline. Elle n'est

pas active sur *Pseudomonas aeruginosa* ni sur les micro-organismes Gram positif.

– La témocilline n'est indiquée que dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. infections urinaires sévères), et par un germe avec une sensibilité prouvée.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Interactions

– Voir 11.1.

Témocilline**NEGABAN (Eumedica) \mathcal{G} \mathcal{D}**

témocilline (disodium) sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.] 1 x 1 g	U.H.	[18 €]
1 x 2 g	U.H.	[33 €]

11.1.1.1.5. Acylurédipénicillines**Positionnement**

– Le spectre antibactérien de la pipéracilline + tazobactam s'étend à de nombreux germes Gram négatif (y compris des souches de *Pseudomonas*, d'entérobactérie, de *Klebsiella* et de *Serratia*), et la plupart des anaérobies (e.a. *Bacteroides fragilis*), ainsi que les streptocoques et *Enterococcus faecalis*.

– L'ajout de tazobactam (comme inhibiteur des β -lactamases) rend l'antibiotique résistant à un grand nombre de β -lactamases. En milieu hospitalier, les Gram négatif (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*) sont cependant de plus en plus résistants en raison de la présence et de la propagation de nouvelles β -lactamases et d'autres mécanismes de résistance.

– L'association pipéracilline + tazobactam n'est indiquée que dans les infections dont le germe est supposé résistants et exigeant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infections intra-abdominales, infections de plaies) et dans les infections hospitalières.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.1.

Interactions

– Voir 11.1.

Pipéracilline + tazobactam**Posol.**

- adulte: 12 à 16 g (pipéracilline) p.j. en 3 à 4 prises
- enfant < 12 ans: 300 mg (pipéracilline)/kg/j. en 3 à 4 prises

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM EG*(Eurogenerics) G₁P*

pipéracilline (sodium) 2 g
tazobactam (sodium) 250 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 U.H. [4 €]

pipéracilline (sodium) 4 g
tazobactam (sodium) 500 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 U.H. [7 €]

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM FRESENIUS*KABI (Fresenius Kabi) G₁P*

pipéracilline (sodium) 2 g
tazobactam (sodium) 250 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 R/ā!b! ⊕ 62,48 €

pipéracilline (sodium) 4 g
tazobactam (sodium) 500 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 R/ā!b! ⊕ 106,54 €

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM MYLAN*(Mylan) G₁P*

pipéracilline (sodium) 2 g
tazobactam (sodium) 250 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 U.H. [6 €]

pipéracilline (sodium) 4 g
tazobactam (sodium) 500 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 U.H. [10 €]

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM SANDOZ*(Sandoz) G₁P*

pipéracilline (sodium) 2 g
tazobactam (sodium) 250 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [58 €]

pipéracilline (sodium) 4 g
tazobactam (sodium) 500 mg
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 U.H. [94 €]

11.1.1.2. Céphalosporines

Les céphalosporines possèdent, comme les pénicillines, un cycle β-lactame et leur mécanisme d'action est comparable, mais leur cycle β-lactame est moins sensible à la dégradation par les β-lactamases.

Positionnement

– Les céphalosporines, y compris par voie orale, constituent rarement un premier choix dans la pratique ambulatoire.

– Les céphalosporines peuvent toutefois avoir une place en cas de résistance documentée à la pénicilline ou aux aminopénicillines, ou en cas d'allergie à la pénicilline non IgE-médiée. Les céphalosporines de première, deuxième et cinquième génération ne sont pas

des alternatives aux pénicillines chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE-médiée; les céphalosporines de troisième et quatrième génération ne posent pas de problème chez ces patients.

– Des céphalosporines peuvent également être envisagées chez les patients ayant des antécédents de rash cutané maculo-papuleux dû aux aminopénicillines.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Réactions allergiques (y compris choc anaphylactique); 2,5 à 10% des patients avec une allergie à la pénicilline médiée par des IgE sont également allergiques aux céphalosporines de première et de deuxième génération (voir 11.1.1.1.).

– Troubles hématologiques (entre autres anémie hémolytique, décrite surtout avec la ceftriaxone).

– Troubles hépatiques et néphrotoxicité: rare.

Interactions

– Voir 11.1.

– Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.

Précautions particulières

– La plupart des céphalosporines sont éliminées par les reins; en cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie doit être adaptée.

11.1.1.2.1. Première génération**Positionnement**

– Voir 11.1.1.2.

– Les céphalosporines de première génération sont actives sur les streptocoques, mais moins que la pénicilline G.

– En cas d'allergie à la pénicilline non IgE-médiée, les céphalosporines de première génération sont moins appropriées pour traiter des infections à pneumocoques que les céphalosporines de deuxième génération.

– Ces céphalosporines sont actives sur les staphylocoques producteurs de β-lactamases mais pas sur ceux qui sont résistants à la méticilline. Les entérocoques sont par nature résistants à toutes les céphalosporines.

– Le céfadroxil et la céfalexine sont quasiment entièrement résorbés après administration orale.

– Ces céphalosporines passent difficilement la barrière hémato-encépha-

lique et ne peuvent donc pas être utilisées dans les méningites.

– Ces céphalosporines ont une activité limitée vis-à-vis des bacilles Gram négatif, tels que *Escherichia coli* et *Klebsiella*.

– Elles ne sont presque pas actives sur *Haemophilus influenzae*.

– Les céphalosporines de première génération à usage intraveineux sont surtout utilisées dans la prophylaxie périopératoire.

– Principales indications en pratique ambulatoire

• Prophylaxie de l'endocardite en cas d'intervention dentaire chez des patients présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: céfalexine ou céfadroxil [voir *Folia de juillet 2014*].

• Pharyngite à streptocoque chez les patients présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée: céfalexine ou céfadroxil au lieu de pénicilline V. Le sirop à base de céfadroxil est également une bonne alternative au sirop à base de pénicilline V en cas de pharyngite bactérienne, lorsque les comprimés de pénicilline V ne sont pas appropriés (voir 11.1.1.1.1.).

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Interactions

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

– Céfazoline: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Céfadroxil

Posol.
- adulte: 1 à 2 g p.j. en 2 ou 3 prises
- enfant: 30 mg/kg/j. en 2 ou 3 prises

CEFADROXIL MYLAN (Mylan) G_{H}

céfadroxil gél.			
16 x 500 mg	R/c	\ominus	7,65 €

CEFADROXIL SANDOZ (Sandoz) G_{H}

céfadroxil gél.			
16 x 500 mg	R/c	\ominus	7,65 €
sirop susp. (pdr)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/		7,04 €
100 ml 500 mg/5 ml	R/		8,46 €

DURACEF (PharmaSwiss) G_{H}

céfadroxil gél.			
16 x 500 mg	R/c	O	11,49 €
sirop susp. (pdr)			
80 ml 250 mg/5 ml	R/c	O	8,99 €
80 ml 500 mg/5 ml	R/c	O	10,95 €

Céfalexine

Posol.
- adulte: 1 à 4 g p.j. en 2 à 4 prises
- enfant: 25 à 50 mg/kg/j. en 3 à 4 prises

KEFORAL (Eurocept) G_{H}

céfalexine compr. (séc.)			
16 x 500 mg	R/c	O	12,60 €

Céfazoline

CEFAZOLINE MYLAN (Mylan) G_{H}

céfazoline (sodium)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
10 x 1 g		U.H.	[17 €]
10 x 2 g		U.H.	[33 €]

CEFAZOLINE SANDOZ (Sandoz) G_{H}

céfazoline (sodium)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
5 x 1 g	R/b	\ominus	13,95 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
10 x 2 g		U.H.	[36 €]

KEFZOL (Eurocept) G_{H}

céfazoline (sodium)			
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + amp.]			
3 x 1 g + 4 ml solv.	R/b	O	13,46 €
(le solvant contient de la lidocaine)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v./i.périt. [flac.]			
25 x 1 g		U.H.	[65 €]
10 x 2 g		U.H.	[40 €]

11.1.1.2. Deuxième génération

Positionnement

– Voir 11.1.1.2.

– Les céphalosporines de deuxième génération sont en général moins actives que les céphalosporines de première génération sur les streptocoques et les staphylocoques.

– Cependant, en pratique ambulatoire, les céphalosporines de deuxième génération sont plus appropriées que celles de première génération pour traiter des infections à pneumocoques en cas d'allergie à la pénicilline non IgE-médiée. – Elles ont un spectre d'activité plus large sur les bacilles Gram négatif grâce à leur meilleure résistance aux β -lactamases.

– Il existe une résistance acquise croissante vis-à-vis des bacilles Gram négatif (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) due à la présence et à la propagation de β -lactamases dites «à spectre étendu» (ESBL). *Pseudomonas* est résistant par nature.

– Ces céphalosporines sont actives sur *Haemophilus influenzae*, y compris les souches productrices de β -lactamases. Elles ne sont cependant pas indiquées dans des infections graves à *Haemophilus influenzae* telles que les épiglottites et les méningites.

– Les céphalosporines de deuxième génération sont surtout indiquées (par

voie intraveineuse) dans les infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infections intra-abdominales, infections de plaies) et dans les infections hospitalières. Les céphalosporines de deuxième génération passent difficilement la barrière hémato-encéphalique et ne sont donc pas indiquées dans les méningites.

– La céfuroxime est active contre *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et les pneumocoques.

– Après administration orale, la céfuroxime (axétile) n'est absorbé qu'à raison de 40%.

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Pneumonie acquise en communauté, exacerbation sévère de BPCO, otite moyenne ou rhinosinusite: chez les patients présentant une allergie à la pénicilline non IgE-médiée, la céfuroxime doit être utilisée au lieu de l'amoxicilline lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué.

- Formes précoces localisées de la maladie de Lyme: la céfuroxime est une des options thérapeutiques, mais la doxycycline constitue le traitement de premier choix [voir *Folia de mai 2015*].

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables et interactions

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Céfuroxime

Posol. per os:

- infections des voies respiratoires:
 - adulte: 1,5 g p.j. en 3 prises
 - enfant: 30 à 50 mg/kg/j. en 3 prises
- maladie de Lyme pendant 14 jours:
 - adulte: 1 g p.j. en 2 prises
 - enfant: 30 mg/kg/j. en 2 prises (max. 500 mg/prise)

CEFUROXIME EG (Eurogenerics)

céfuroxime (axétile)			
compr. pellic.			
10 x 500 mg	R/c ⊖		10,79 €
20 x 500 mg	R/c ⊖		16,29 €
24 x 500 mg	R/c ⊖		18,93 €

CEFUROXIM FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

céfuroxime (sodium)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
10 x 750 mg	R/b! ⊖		26,80 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
10 x 1,5 g	R/b! ⊖		47,07 €

CEFUROXIM SANDOZ (Sandoz)

céfuroxime (axétile)			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c ⊖		7,71 €
compr. pellic.			
10 x 500 mg	R/c ⊖		10,79 €
20 x 500 mg	R/c ⊖		16,27 €
24 x 500 mg	R/c ⊖		18,39 €

KEFUROX (Eurocept)

céfuroxime (sodium)			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
10 x 750 mg	U.H.		[24 €]
10 x 1,5 g	U.H.		[47 €]

ZINACEF (GSK)

céfuroxime (sodium)			
sol. inj. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
1 x 750 mg	R/b! ⊖		6,41 €
1 x 1,5 g	R/b! ⊖		7,97 €

ZINNAT (GSK)

céfuroxime (axétile)			
compr. pellic.			
10 x 250 mg	R/c ⊖		7,71 €
10 x 500 mg	R/c ⊖		10,79 €
20 x 500 mg	R/c ⊖		16,29 €
sirop susp. (gran.)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖		11,07 €

11.1.1.2.3. Troisième génération

Positionnement

– Voir 11.1.1.2.

– Les céphalosporines de troisième génération sont beaucoup moins sensibles aux β-lactamases que les céphalosporines de première et deuxième génération.

– En ce qui concerne les bactéries Gram négatif, les céphalosporines de cette génération ont un spectre qui s'étend à la plupart des *Enterobacteriaceae*. Seule la ceftazidime est active contre *Pseudomonas aeruginosa*. Les bacilles Gram négatif (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*) sont de plus en plus résistants aux céphalosporines, en partie à cause de la présence et la propagation de β-lactamases dites à «spectre étendu» (ESBL).

– Les céphalosporines de troisième génération sont généralement moins actives que les céphalosporines de première génération sur les staphylocoques, mais la céfotaxime et la ceftriaxone sont actives sur la plupart des souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline.

– Les céphalosporines de troisième génération sont à réserver aux infections graves nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie) et aux infections hospitalières.

– Dans la pneumonie, des doses plus élevées sont souvent utilisées.

– La céfotaxime, la ceftazidime et la ceftriaxone atteignent des taux suffisants dans le liquide céphalorachidien

pour le traitement de la méningite bactérienne; elles constituent, à doses élevées, les antibiotiques de premier choix pour cette indication.

– La ceftriaxone a une demi-vie plus longue que la céfotaxime et la ceftazidime.

– La ceftazidime existe en association fixe avec l'avibactam, un inhibiteur de β -lactamases. Il est important de limiter l'usage de cette association afin de diminuer le développement de résistance.

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Urétrite dans laquelle tant le gonocoque que la chlamydia peuvent être impliqués: un traitement empirique par la ceftriaxone (500 mg en une seule injection intramusculaire), en association à l'azithromycine (2 g par voie orale en une seule prise) ou la doxycycline (2 x 100 mg p.j. pendant 7 jours), est le premier choix.

- Prophylaxie chez la femme enceinte en cas de contact avec un patient atteint d'une méningite à méningocoques: ceftriaxone 125 mg en une seule injection intramusculaire (voir 11.1.8.2.).

Contre-indications

– Ceftriaxone: prématurés; nouveau-nés avec une hyperbilirubinémie; nouveau-nés âgés de moins de 28 jours recevant des solutions de perfusion contenant du calcium (voir rubrique «Interactions»).

Effets indésirables

– Voir 11.1.1.2.

– Ceftazidime: neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.

– Ceftriaxone: précipitation du sel calcique en cas d'administration concomitante de calcium (voir rubrique «Interactions»).

Interactions

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

– Calcium + ceftriaxone:

- chez les nouveau-nés âgés de moins de 28 jours, leur administration concomitante provoque une précipitation du calciumcéftriaxone avec parfois issue fatale;

- chez les enfants de plus de 28 jours et les adultes, la ceftriaxone et le calcium ne peuvent pas être administrés simultanément par la même perfusion, mais ils peuvent être administrés de façon séquentielle.

Précautions particulières

– Les doses de ceftazidime et de céfotaxime doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, pour la ceftriaxone uniquement en cas d'insuffisance rénale sévère.

– L'administration intraveineuse se fait en injection lente ou en perfusion.

Céfotaxime

CEFOTAXIM SANDOZ (Sandoz)

céfotaxime (sodium)		
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 1 g	U.H.	[35 €]
10 x 2 g	U.H.	[66 €]

CLAFORAN (Sanofi Belgium)

céfotaxime (sodium)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.]		
1 x 1 g + 4 ml solv.	R/b! \square	10,89 €

Ceftazidime

CEFTAZIDIM FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

ceftazidime		
sol. inj. (pdr) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 1 g	U.H.	[64 €]
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 2 g	U.H.	[126 €]

CEFTAZIDIM MYLAN (Mylan)

ceftazidime		
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]		
5 x 1 g	U.H.	[32 €]
5 x 2 g	U.H.	[63 €]

GLAZIDIM (GSK)

ceftazidime			
sol. inj. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
1 x 500 mg	R/a!b! \ominus		7,13 €
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]			
1 x 1 g	R/a!b! \ominus		9,48 €
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 2 g	R/a!b! \ominus		14,31 €

KEFADIM (Eurocept)

ceftazidime		
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]		
1 x 1 g	U.H.	[8 €]
1 x 2 g	U.H.	[16 €]

Ceftriaxone

CEFTRIAZONE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ceftriaxone (disodium)		
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 1 g	R/b! \ominus	56,87 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
10 x 2 g	R/b! \ominus	104,82 €

CEFTRIAZONE MYLAN (Mylan)

ceftriaxone (disodium)		
sol. inj. (pdr) i.v. [flac.]		
10 x 1 g	U.H.	[44 €]
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + amp.]		
1 x 1 g + 3,5 ml solv.	U.H.	[4 €]
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
5 x 2 g	U.H.	[44 €]

CEFTRIAXONE SANDOZ (Sandoz)

ceftriaxone (disodium)		
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 1 g	U.H.	[47 €]
10 x 2 g	U.H.	[93 €]

ROCEPHINE (Roche)

ceftriaxone (disodium)		
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + amp.]		
1 x 1 g + 3,5 ml solv. R/b! \square		10,74 €
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]		
1 x 1 g + 10 ml solv. R/b! \square		10,74 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 2 g	R/b! \square	16,81 €

Ceftazidime + avibactam**ZAVICEFTA (Pfizer) ▼ R/b!**

ceftazidime 2 g		
avibactam (sodium) 0,5 g		
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
10	U.H.	[1.060 €]

11.1.1.2.4. Quatrième génération**Positionnement**

– Voir 11.1.1.2.

– Le spectre du céfépime est comparable à celui du ceftazidime (voir 11.1.1.2.3.); par rapport aux céphalosporines de troisième génération, le céfépime est moins sensible à un certain nombre de β -lactamases, et il possède une meilleure activité vis-à-vis des staphylocoques méticillino-sensibles.

– Le céfépime n'est utilisé que dans des infections nécessitant une hospitalisation (p.ex. pneumonie sévère, infection intra-abdominale, infection de plaie) et dans les infections nosocomiales.

Effets indésirables

– Voir 11.1.1.2.

– Neurotoxicité (confusion, agitation, myoclonies), surtout lorsque les doses ne sont pas suffisamment diminuées en cas d'insuffisance rénale.

Interactions

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Céfépime**CEFEPIM FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) R/b!**

céfépime (dichlorhydrate)		
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]		
10 x 1 g	U.H.	[63 €]
10 x 2 g	U.H.	[125 €]

MAXIPIME (Bristol-Myers Squibb) R/b!

céfépime (dichlorhydrate)		
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]		
3 x 2 g	R/a! b! \ominus	46,67 €

11.1.1.2.5. Cinquième génération**Positionnement**

– Voir 11.1.1.2.

– Le spectre de la ceftaroline est similaire à celui du céfotaxime (voir 11.1.1.2.3.), mais la ceftaroline est toutefois active sur les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) et les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline. La ceftaroline est inactives sur la plupart des entérocoques, le *Pseudomonas aeruginosa*, les bactéries dites «atypiques» (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*) et *Legionella pneumophila*.

– La ceftaroline n'est utilisée que chez des patients sélectionnés atteints d'une infection sévère des poumons, de la peau ou des tissus mous nécessitant une hospitalisation.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables et interactions

– Voir 11.1. et 11.1.1.2.

Ceftaroline**ZINFORO (Pfizer) R/b!**

ceftaroline, fosamil		
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
10 x 600 mg	U.H.	[658 €]

11.1.1.3. Carbapénèmes

Il s'agit du méropénem. Imipénem n'est plus commercialisé depuis septembre 2018.

Positionnement

– Les carbapénèmes ont un spectre extrêmement large et exercent une activité vis-à-vis de la plupart des germes Gram positif (à l'exception des staphylocoques méticillino-résistants et *Enterococcus faecium*) et Gram négatif, y compris les anaérobies. Les carbapénèmes sont également actifs sur des germes Gram négatif qui, en raison de la présence de β -lactamases à spectre étendu (ESBL), sont résistants aux pénicillines et aux céphalosporines. La grande majorité de ces germes Gram négatif qui apparaissent en Belgique sont encore sensibles aux carbapénèmes mais des résistances sont de plus en plus décrites à cause de la production par ces bactéries de carbapénémases.

Contre-indications

– Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Effets au niveau du système nerveux central (hallucinations, confusion, convulsions et myoclonies): rarement.

Interactions

– Voir 11.1.
– Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate [voir *Folia de décembre 2007*].

Imipénem

La spécialité Tienam® n'est plus commercialisée depuis septembre 2018.

Méropénem

MERONEM (Pfizer) 
méropénem
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 1 g R/a!b  15,84 €

MEROPENEM FRESENIUS KABI
(Fresenius Kabi) 
méropénem
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
10 x 500 mg U.H. [68 €]
10 x 1 g U.H. [122 €]

11.1.1.4. Monobactames

Positionnement

– L'aztréonam, un antibiotique β -lactame monocyclique, n'est actif que sur les micro-organismes aérobies Gram négatif.
– Il est aussi utilisé en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa*.
– Le risque d'allergie croisée avec d'autres antibiotiques β -lactames est faible, ce qui en fait une alternative aux pénicillines (à large spectre) en cas d'allergie IgE-médiée.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
– Troubles hépatiques.

Interactions

– Voir 11.1.

AZACTAM (Bristol-Myers Squibb) 
aztréonam
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]
1 x 1 g R/a!b!  15,11 €
1 x 2 g U.H. [17 €]

CAYSTON (Gilead Sciences)
aztréonam (lysine)
sol. inhal. nébul. (pdr + solv.) inhal. [flac. + amp.]
84 x 75 mg + 1 ml solv. U.H. [2.873 €]
(médicament orphelin)

11.1.2. MACROLIDES

Il s'agit de l'érythromycine, des néo-macrolides azithromycine, clarithromycine et roxithromycine, et de la spiramycine. La spécialité à base de téli-thromycine est retirée du marché depuis avril 2018.

Positionnement

– Le spectre antibactérien des macrolides couvre de nombreux coques Gram positif aérobies et anaérobies, les neisseria, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* et *Helicobacter pylori*. Contrairement aux antibiotiques β -lactames, les macrolides sont efficaces vis-à-vis des bactéries dites «atypiques» (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) et *Legionella pneumophila*.
– De nombreuses souches de pneumocoques et un certain nombre de souches de streptocoques A β -hémolytiques et de staphylocoques sont résistantes.
– *Haemophilus influenzae* n'est pas ou peu sensible.
– Il existe une résistance croisée importante entre les différents macrolides.
– Le spectre antibactérien des néo-macrolides est similaire à celui de l'érythromycine. Ils sont toutefois mieux absorbés après administration orale, et leur demi-vie plus longue permet une administration moins fréquente. Pour cette raison et vu le risque moindre d'effets indésirables gastro-intestinaux, l'érythromycine est souvent remplacée par un néomacrolide dans le traitement par voie orale.
– L'érythromycine a des effets gastroprocinétiques [voir *Folia d'avril 2001*].
– Les macrolides ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et sont parfois administrés à long terme chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO; leur place exacte n'est pas claire [voir 4.1.].

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Les macrolides ne sont pas des médicaments de premier choix dans le traitement empirique des infections respiratoires telles la pneumonie et l'otite moyenne, étant donné que *S. pneumoniae*, le principal agent pathogène, est devenu en grande partie résistant et que les macrolides sont par ailleurs peu actifs ou non actifs contre *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.
- Angine à streptocoques nécessitant une antibiothérapie chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE.

- Pneumonie avérée par *Chlamydo-phila pneumoniae* ou *Mycoplasma pneumoniae*: azithromycine 500 mg par jour en 1 prise pendant 3 jours; ou le premier jour 500 mg en 1 prise, puis 250 mg par jour en 1 prise pendant 4 jours; clarithromycine 1 g par jour en 2 prises pendant 7 jours; roxithromycine 300 mg par jour en 2 prises pendant 7 jours.

- Eradication d'*Helicobacter pylori*: la clarithromycine fait partie des schémas thérapeutiques (voir 3.1.).

- Traitement empirique de l'urétrite dans laquelle tant le gonocoque que le chlamydia peuvent être impliqués: l'azithromycine (2 g en une seule prise par voie orale) en association à la ceftriaxone (500 mg en une seule injection intramusculaire) est un premier choix (alternative: doxycycline en association à la ceftriaxone).

- Infections uro-génitales sexuellement transmissibles avérées par *Chlamydia trachomatis*: l'azithromycine (1 g en une seule prise par voie orale) est un premier choix (alternative: doxycycline, 100 mg 2 fois par jour pendant 7 jours).

- Autotraitement de la diarrhée du voyageur en Asie et en Afrique lorsqu'une antibiothérapie est indiquée: azithromycine 1 g en une seule prise.

- Formes précoces localisées de la maladie de Lyme, mais uniquement lorsque la doxycycline ou l'amoxicilline ne sont pas supportées ou sont contre-indiquées: azithromycine et clarithromycine [voir *Folia de mai* 2015].

- Infections par des mycobactéries non tuberculeuses: la clarithromycine à doses élevées et l'azithromycine ont une place, toujours en association avec d'autres médicaments.

- Ototoxicité en cas d'utilisation de doses élevées.

- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

- **Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, surtout en cas d'injection intraveineuse trop rapide d'érythromycine;** pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir *Intro.6.2.2.*

Interactions

- Voir 11.1.

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association de l'érythromycine à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*), ou lors de l'inhibition du métabolisme de l'érythromycine par des inhibiteurs du CYP3A4.

- L'érythromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.* et *Tableau Ie. dans Intro.6.3.*), avec entre autres risque accru de vasoconstriction et de gangrène par l'ergotamine et d'autres dérivés de l'ergot en cas d'association à l'érythromycine.

Posol. per os:

- adulte: 1 à 2 g p.j. en 2 à 4 prises au moins ½ heure avant le repas
- enfant: 30 à 50 mg/kg/j. en 2 à 4 prises au moins ½ heure avant le repas

ERYTHROICINE (Amdipharm)

érythromycine (éthylsuccinate)

sirop susp. (gran.)

80 ml 250 mg/5 ml R/c O 9,68 €

érythromycine (lactobionate)

sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]

1 x 1 g R/b O 13,37 €

11.1.2.2. Néomacrolides

Positionnement

- Voir 11.1.2.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

- Voir 11.1.

- Troubles gastro-intestinaux, mais moins qu'avec l'érythromycine.

- Réactions allergiques: rarement.

- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.

- Ototoxicité à forte doses.

- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

- **Allongement de l'intervalle QT** et torsades de pointes; pour les facteurs

11.1.2.1. Érythromycine

Positionnement

- Voir 11.1.2.

Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse), en particulier en cas d'administration intraveineuse.

Effets indésirables

- Voir 11.1.

- Troubles gastro-intestinaux: fréquemment.

- Réactions allergiques: rare.

- Perturbations réversibles des tests hépatiques; plus rarement, hépatite cholestatique.

de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.

Interactions

– Voir 11.1.

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– L'azithromycine est un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– La clarithromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.), avec entre autres risque accru de vasoconstriction et de gangrène par l'ergotamine et d'autres dérivés de l'ergot en cas d'association à la clarithromycine.

– La roxithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Azithromycine

Posol.

- adulte: 500 mg p.j. pendant 3 jours, ou 500 mg p.j. le premier jour et 250 mg p.j. les 4 jours suivants, chaque fois en 1 prise; dans l'infection à *Chlamydia trachomatis*: une seule prise de 1 g
- enfant: 10 mg/kg le 1^{er} jour et 5 mg/kg/j. pendant les 4 jours suivants, ou 10 mg/kg/j. pendant 3 jours, chaque fois en 1 prise

AZITHROMYCIN AB (Aurobindo)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,48 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,48 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	14,44 €

AZITHROMYCIN APOTEX (Apotex)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,69 €
12 x 250 mg	R/c	⊖	14,38 €
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,69 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	14,72 €

AZITHROMYCINE EG (Eurogenerics)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,48 €
12 x 250 mg	R/c	⊖	14,39 €
24 x 250 mg	R/c!	⊖	23,30 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,48 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	14,44 €
24 x 500 mg	R/c!	⊖	39,95 €
sirop susp. (pdr)			
15 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	6,97 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	8,10 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	10,47 €

AZITHROMYCINE MYLAN (Mylan)

azithromycine compr. pellic. (séc.)			
6 x 500 mg	R/c	⊖	14,71 €

AZITHROMYCINE SANDOZ (Sandoz)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,48 €
12 x 250 mg	R/c	⊖	14,38 €
24 x 250 mg	R/c!	⊖	20,33 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,48 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	14,23 €
12 x 500 mg	R/c!	⊖	20,33 €
24 x 500 mg	R/c!	⊖	34,44 €
sirop susp. (pdr)			
15 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	6,97 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	8,10 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	10,47 €

AZITHROMYCINE TEVA (Teva)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,48 €
12 x 250 mg	R/c	⊖	14,38 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,48 €
6 x 500 mg	R/c	⊖	14,23 €

ZITROMAX (Pfizer)

azithromycine compr. pellic.			
6 x 250 mg	R/c	⊖	9,48 €
compr. pellic. (séc.)			
3 x 500 mg	R/c	⊖	9,48 €
sirop susp. (pdr)			
15 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	6,97 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	8,10 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c	⊖	10,47 €

Clarithromycine

Posol. per os:

- adulte:
 - 500 mg à 1 g p.j. en 2 prises (en 1 prise pour lib. prolongée/modifiée)
 - infections à *Helicobacter pylori*: 1 g p.j. en 2 prises pendant 7 à 10 jours (voir 3.1.)
- enfant: 15 mg/kg/j. en 2 prises

BICLAR (Mylan EPD) ⒶⓃ

clarithromycine compr. enr.			
10 x 250 mg	R/c	⊖	8,87 €
compr. enr. Forte			
10 x 500 mg	R/c	⊖	10,94 €
compr. lib. modif. Uno			
10 x 500 mg	R/c	⊖	12,82 €
20 x 500 mg	R/c	⊖	19,82 €
sirop susp. (gran.)			
60 ml 125 mg/5 ml	R/c	⊖	8,27 €
120 ml 125 mg/5 ml	R/c	⊖	10,48 €
sirop susp. (gran.) Kids			
80 ml 250 mg/5 ml	R/c	⊖	12,49 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]			
1 x 500 mg	R/b	Ⓛ	15,11 €

CLARITHROMYCINE ABBOTT (Mylan EPD) ⒶⓃ

clarithromycine compr. enr. Forte			
10 x 500 mg	R/c	⊖	10,94 €

CLARITHROMYCINE EG (Eurogenerics) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 250 mg	R/c \ominus	8,87 €
compr. pellic. (séc.) 10 x 500 mg	R/c \ominus	10,77 €
21 x 500 mg	R/c \ominus	23,04 €
clarithromycine (citrate) compr. lib. prol. Uno 10 x 500 mg	R/c \ominus	12,82 €
20 x 500 mg	R/c \ominus	18,54 €

CLARITHROMYCINE MYLAN (Mylan) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine compr. pellic. 14 x 500 mg	R/c \ominus	18,31 €
20 x 500 mg	R/c \ominus	17,51 €

CLARITHROMYCINE SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 250 mg	R/c \ominus	8,87 €
14 x 250 mg	R/c \ominus	10,37 €
10 x 500 mg	R/c \ominus	10,74 €
14 x 500 mg	R/c \ominus	16,97 €
21 x 500 mg	R/c \ominus	22,73 €

CLARITHROMYCINE TEVA (Teva) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 500 mg	R/c \ominus	10,65 €
20 x 500 mg	R/c \ominus	16,22 €

CLARITHROMYCIN KRKA (KRKA) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine compr. pellic. 10 x 250 mg	R/c \ominus	8,87 €
14 x 250 mg	R/c \ominus	9,41 €
10 x 500 mg	R/c \ominus	10,94 €
14 x 500 mg	R/c \ominus	16,97 €
20 x 500 mg	R/c \ominus	16,22 €
21 x 500 mg	R/c \ominus	22,73 €

CLARITHROMYCIN SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine sirop susp. 60 ml 125 mg/5 ml	R/c \ominus	8,27 €
120 ml 125 mg/5 ml	R/c \ominus	10,48 €
80 ml 250 mg/5 ml	R/c \ominus	12,49 €
100 ml 250 mg/5 ml	R/c \ominus	14,47 €

HELICLAR (Mylan EPD) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine compr. enr. 21 x 500 mg	R/c \ominus	22,73 €
---	---------------	---------

MACLAR (Mylan EPD) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine compr. enr. 60 x 500 mg	R/c \ominus	57,44 €
---	---------------	---------

MONOCLARIUM (SMB) $\text{G}_{1\text{F}}$

clarithromycine gél. lib. prol. 10 x 200 mg	R/c \ominus	10,28 €
---	---------------	---------

Roxithromycine

Posol.

- adulte: 300 mg p.j. en 2 prises
- enfant: 6 mg/kg/j. en 2 prises

ROXITHROMYCINE EG (Eurogenerics)

roxithromycine compr. pellic. 10 x 150 mg	R/c \ominus	8,10 €
---	---------------	--------

11.1.2.3. Spiramycine**Positionnement**

– Voir 11.1.2.

– La spiramycine est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose pendant la grossesse pour diminuer le risque de transmission au fœtus; cet usage est controversé.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

- Troubles gastro-intestinaux.
- Réactions allergiques: rarement.
- Perturbation réversible des tests de la fonction hépatique; rarement hépatite cholestatique.
- Ototoxicité à forte doses.
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).

Interactions

– Voir 11.1.

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque de d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Spiramycine**ROVAMYCINE (Sanofi Belgium)**

spiramycine compr. pellic. 16 x 1.500.000 UI	R/c \ominus	9,70 €
--	---------------	--------

11.1.3. TÉTRACYCLINES

Il s'agit des dérivés de la tétracycline: la doxycycline, la lymécycline, la minocycline et la tigécycline.

Positionnement

- Les tétracyclines sont actives sur des micro-organismes Gram positif et Gram négatif mais de nombreux micro-organismes sont devenus résistants. Le spectre couvre aussi les tréponèmes, les rickettsies, les borrelies et divers anaérobies. Comme les macrolides, les tétracyclines sont aussi efficaces vis-à-vis des bactéries atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) et *Legionella pneumophila*.
- De nombreux streptocoques étant résistants, les tétracyclines ne sont pas indiquées dans des pharyngites ou autres infections à streptocoques β -hémolytiques du groupe A, ou dans des pneumonies à pneumocoques.
- Les pseudomonas, la plupart des proteus, les serratia et le *Mycobacterium tuberculosis* sont résistants.
- La tigécycline a une structure chimique apparentée à celle des tétracyclines, mais elle a un spectre plus large

incluant les germes Gram positif (y compris les staphylocoques méticillino-sensibles et méticillino-résistants) et Gram négatif (entérobactéries), y compris les anaérobies. Elle n'exerce pas d'activité vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus spp.* La tigécycline est utilisée dans le traitement des infections bactériennes compliquées de la peau et des tissus mous, et des infections intra-abdominales à l'hôpital dans lesquelles diverses souches bactériennes ou des germes multirésistants sont impliqués. Etant donné l'existence d'indices d'une mortalité accrue par rapport aux autres antibiotiques, la tigécycline n'est à envisager qu'en l'absence d'alternative [voir *Folia de février 2012*].

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Pneumonie avérée à *Chlamydo-philum pneumoniae* ou à *Mycoplasma pneumoniae*: doxycycline 100 mg 2 x p.j. pendant 7 jours. Les tétracyclines, y compris la doxycycline, ne sont pas le premier choix pour le traitement empirique d'autres infections respiratoires.
- Traitement empirique de l'urétrite dans laquelle tant le gonocoque que le chlamydia peuvent être impliqués: la doxycycline (100 mg 2 x par jour pendant 7 jours) en association à la ceftriaxone (500 mg en une seule injection intramusculaire) est un premier choix (alternative: azithromycine 2 g en association à la ceftriaxone).
- Infections uro-génitales sexuellement transmissibles avérées par *Chlamydia trachomatis*: doxycycline (100 mg 2 x p.j. pendant 7 jours) est un premier choix (alternative: azithromycine 1 g en une seule prise par voie orale).
- Acné: doxycycline à faibles doses pendant plusieurs semaines, après échec d'un traitement topique [voir 15.5. et *Folia de février 2006*]. On utilise de préférence la doxycycline en raison du risque moindre d'effets indésirables par rapport à la minocycline.
- Erythème migrant chronique dans la maladie de Lyme: la doxycycline est un premier choix chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans; posologie adulte: 200 mg p.j. en 2 prises pendant 10 jour [voir *Folia de mai 2015*].
- Eradication d'*Helicobacter pylori*: la tétracycline peut, chez les patients avec une allergie aux pénicillines, faire partie du schéma thérapeutique (voir 3.1.).

- Prévention de la malaria: doxycycline 100 mg par jour (voir 11.3.2.).

Contre-indications

- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse et enfants de moins de 8 ans (moins de 12 ans selon certains experts) (voir la rubrique «Effets indésirables»).
- Lymécycline, minocycline: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Accumulation de la tétracycline dans les os et les dents au cours de leur croissance (pendant la grossesse et chez les jeunes enfants). Cela peut provoquer un ralentissement réversible de la croissance osseuse, une coloration jaune irréversible des dents et éventuellement un risque accru de caries.
- Troubles hépatiques, surtout en présence d'une insuffisance rénale et chez les femmes enceintes.
- Troubles gastriques, nausées et diarrhée.
- Photodermatose, fréquent avec la doxycycline.
- Hypertension intracrânienne bénigne, surtout avec la minocycline.
- Doxycycline: aussi ulcères œsophagiens avec toutes les formes solides, surtout après prise incorrecte (p.ex. en position couchée, sans boisson); réactions anaphylactiques.
- Lymécycline: aussi aggravation d'une diminution de la fonction rénale déjà existante.
- Minocycline: aussi troubles vestibulaires disparaissant à l'arrêt du traitement, surtout chez les jeunes femmes; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome* (voir *Intro.6.2.6.*) et réactions de type lupique avec des arthralgies en cas de traitement prolongé (p.ex. dans l'acné).

Grossesse et allaitement

- L'utilisation des tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est contre-indiquée (voir la rubrique «Effets indésirables»). L'utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse est acceptable en cas d'urgence ou en absence d'alternative.
- Le risque est probablement inexistant en cas de prise pendant la période d'allaitement.

Interactions

- Voir 11.1.
- Diminution de l'absorption des tétracyclines par la prise concomitante de

nourriture (entre autres lait et produits laitiers), de sels de calcium, de magnésium, de fer ou d'aluminium, et de ranélate de strontium; un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

– Diminution de l'absorption du fer en cas d'association à des tétracyclines, un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.

Précautions particulières

– Les tétracyclines sont éliminées par voie rénale; la doxycycline et la tigécycline sont aussi éliminées par voie fécale.

Doxycycline

Posol.

- uréthrite à *Chlamydia trachomatis*: 200 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours
- acné vulgaire: 50 à 100 mg p.j. en 1 prise
- maladie de Lyme: *erythema migrans*:
 - adultes: 200 mg p.j. en 2 prises pendant 10 jours
 - enfant > 8 ans: 4 mg/kg/j. en 2 prises (max. 100 mg/prise) pendant 10 jours
- prévention de la malaria: 100 mg p.j.
- rosacée: 40 mg p.j. en 1 prise

DOXYCYCLINE EG (Eurogenerics)

doxycycline compr. (séc.)			
10 x 100 mg	R/c ⊖		6,86 €
10 x 200 mg	R/c ⊖		8,54 €

DOXYCYCLINE SANDOZ (Sandoz)

doxycycline compr. (séc.)			
10 x 100 mg	R/c ⊖		6,86 €

DOXYLETS (SMB)

doxycycline (hyclate) gél.			
10 x 100 mg	R/c ⊖		6,95 €
10 x 200 mg	R/c ⊖		8,62 €

EFFRACEA (Galderma)

doxycycline gél. lib. modif.			
56 x 40 mg	R/		42,88 €

VIBRATAB (Pfizer)

doxycycline compr. (séc.)			
10 x 100 mg	R/c ⊖		6,86 €

Lymécycline

Posol. 600 mg p.j. en 2 prises

TETRALYSAL (Galderma)

tétracycline (lysinoéthyl) (syn. lymécycline) gél.			
28 x 300 mg	R/c ○		19,84 €
56 x 300 mg	R/c ○		28,15 €

Minocycline

Posol. acné vulgaire: 50 à 100 mg p.j. en 1 prise

KLINOTAB (Pharma Logistics)

minocycline (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
30 x 100 mg	R/c ⊖		11,99 €
(a uniquement l'indication acné dans le RCP)			

MINO-50 (Pharma Logistics)

minocycline (chlorhydrate) compr. pellic.			
42 x 50 mg	R/c ⊖		11,94 €
(a uniquement l'indication acné dans le RCP)			

MINOCYCLINE EG (Eurogenerics)

minocycline (chlorhydrate) compr. pellic.			
42 x 50 mg	R/c ⊖		11,93 €
30 x 100 mg	R/c ⊖		12,84 €

MINOTAB (Pharma Logistics)

minocycline (chlorhydrate) compr. pellic. (séc.)			
10 x 100 mg	R/c ⊖		7,73 €

Tigécycline

TIGECYCLIN SANDOZ (Sandoz)

tigécycline sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
10 x 50 mg	U.H.		[203 €]

TYGACIL (Pfizer)

tigécycline sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
10 x 50 mg	U.H.		[203 €]

11.1.4. CLINDAMYCINE ET LINCOMYCINE

Positionnement

– La lincomycine et son dérivé semi-synthétique, la clindamycine, ont vis-à-vis des coques Gram positif à peu près le même spectre d'activité que les macrolides, et une moins bonne efficacité que les pénicillines; elles n'ont, tout comme les macrolides, aucune activité contre les entérocoques.

– Ces médicaments sont aussi actifs sur les anaérobies y compris les *Bactéroïdes*; ils sont moins actifs sur les *neisseria*, *Haemophilus influenzae* et les mycoplasmes; ils sont inactifs sur les chlamydia; ils n'ont pas ou peu d'activité vis-à-vis des bacilles Gram négatif aérobies.

– Pour les *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistants (MRSA) et les pneumocoques, il existe une résistance croisée fréquente entre les macrolides et la clindamycine/lincomycine.

– La clindamycine est plus active et mieux absorbée que la lincomycine et elle doit lui être préférée.

– La clindamycine est surtout utilisée, éventuellement en association à d'autres

médicaments anti-infectieux, dans des infections causées par une flore mixte de micro-organismes aérobies et anaérobies.

– **Principales indications en pratique ambulatoire**

- Infections de la peau (p.ex. érysipèle) et des tissus mous par des streptocoques et staphylocoques, en cas d'hypersensibilité à la pénicilline IgE-médiée: clindamycine 1,8 g par jour en 3 prises pendant 10 jours.
- Abscess dentaire avec extension locale importante: clindamycine 1,8 g par jour en 3 prises pendant 3 à 5 jours.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements et surtout diarrhée.
- **Colite pseudo-membraneuse par prolifération de *Clostridium difficile*, même après administration parentérale.**

Interactions

- Voir 11.1.

Clindamycine

Posol. per os:
 - adulte: 600 mg à 1,8 g p.j. en 3 à 4 prises
 - enfant: 8 à 25 mg/kg/j. en 3 à 4 prises

CLINDAMYCINE EG (Eurogenerics)

clindamycine (chlorhydrate) gél.			
16 x 300 mg	R/c ⊕		10,87 €
32 x 300 mg	R/c ⊕		18,37 €
16 x 600 mg	R/c ⊕		17,16 €
32 x 600 mg	R/c ⊕		30,99 €

CLINDAMYCINE FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

clindamycine (phosphate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
10 x 300 mg/2 ml	U.H.		[24 €]
10 x 600 mg/4 ml	U.H.		[43 €]

CLINDAMYCIN SANDOZ (Sandoz)

clindamycine (chlorhydrate) gél.			
16 x 150 mg	R/c ⊕		8,47 €
16 x 300 mg	R/c ⊕		10,87 €
20 x 300 mg	R/c ⊕		15,50 €
32 x 300 mg	R/c ⊕		17,16 €

DALACIN C (Pfizer)

clindamycine (chlorhydrate) gél.			
16 x 150 mg	R/c ⊕		8,48 €
16 x 300 mg	R/c ⊕		10,87 €
clindamycine (chlorhydrate de palmitate) sirop susp. (gran.)			
80 ml 75 mg/5 ml	R/c ⊕		9,67 €
clindamycine (phosphate) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 300 mg/2 ml	U.H.		[12 €]
5 x 600 mg/4 ml	U.H.		[22 €]
1 x 900 mg/6 ml	U.H.		[6 €]

DALACIN C (PI-Pharma)

clindamycine (chlorhydrate) gél.			
16 x 300 mg	R/c ⊕		10,87 €
(importation parallèle)			

Lincomycine

LINCOCIN (Pfizer) (i_{fr})

lincomycine (chlorhydrate) gél.			
16 x 500 mg	R/c ⊕		13,86 €
sol. perf. à diluer i.v. [ser. préremplie]			
6 x 600 mg/2 ml	R/b ⊕		19,36 €

11.1.5. QUINOLONES

Positionnement

– Les quinolones sont actives contre la plupart des bacilles Gram négatif (surtout les *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, des coques Gram négatif (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) et certaines mycobactéries ainsi que, dans une moindre mesure, certains staphylocoques et entérocoques. Elles sont aussi actives contre des micro-organismes atypiques tels que *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*, et contre *Legionella pneumophila*.

– La moxifloxacine et, dans une moindre mesure, la lévofloxacine sont plus actives sur les pneumocoques et les staphylocoques que les autres quinolones.

– Le nombre de souches résistantes, en particulier de *Pseudomonas aeruginosa*, d'*Escherichia coli*, de staphylocoques et de *Neisseria gonorrhoeae*, est en forte augmentation. Le contact de certains micro-organismes avec de faibles concentrations de quinolones entraîne rapidement une résistance. Il existe une résistance croisée entre les différentes quinolones.

– **Etant donné l'apparition rapide de résistance, il est important de limiter l'utilisation des quinolones.** Dans les infections sévères, les quinolones sont souvent la seule alternative par voie orale aux antibiotiques par voie intraveineuse.

– L'administration prolongée doit être évitée, en particulier celle de norfloxacine, une quinolone ancienne avec de faibles concentrations plasmatiques.

– Avec les quinolones plus récentes, les concentrations plasmatiques et tissulaires sont plus élevées, aussi bien après administration orale que parentérale, et peuvent dès lors aussi être utilisées dans d'autres infections que les infections urinaires. En raison de leur bonne absorption, les concentrations plasmatiques après prise orale

sont comparables à celles obtenues après administration parentérale.

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Infections urinaires compliquées: c.-à-d. des infections urinaires qui s'étendent aux reins (entre autres pyélonéphrite) ou à la prostate. En raison de la mauvaise pénétration tissulaire, la norfloxacine n'a pas de place dans cette indication. Compte tenu de la résistance significative aux quinolones (près de 20 % en milieu hospitalier) de l'*E. coli* (l'agent pathogène le plus fréquent), les quinolones en monothérapie ne sont plus indiquées que si le patient n'a pas pris de quinolones au cours des six mois précédents; une culture d'antibiogramme est effectuée si possible. Durée du traitement: pyélonéphrite aiguë 14 jours, prostatite aiguë 21 jours. Pour les infections urinaires basses non compliquées, un traitement de courte durée par le triméthoprim ou la nitrofurantoïne reste le premier choix (voir 11.1.7.).

- Pneumonie chez des patients présentant une allergie à la pénicilline IgE-médiée (voir 11.1.1.1.), ou en cas de pneumonie avérée par des pneumocoques résistants à la pénicilline. Dans ce cas, la moxifloxacine est la quinolone la mieux adaptée.

- Rhinosinusite et exacerbation de BPCO dans des cas exceptionnels: chez les patients avec une allergie IgE-médiée.

- Entérite: entérite aiguë bactérienne avérée chez les patients à risque (immunodépression, patients atteints d'une valvulopathie) et en cas de dysenterie (diarrhée avec fièvre, selles sanglantes ou atteinte importante de l'état général) sur base d'une culture avec antibiogramme.

- Diverticulite non compliquée si une antibiothérapie est jugée nécessaire: l'amoxicilline + acide clavulanique est le premier choix; comme deuxième choix: ciprofloxacine (1 g p.j. en 2 prises), ofloxacine (400 mg p.j. en 1 ou 2 prises), ou lévofloxacine (500 mg p.j. en 1 prise), ceci en association avec du métronidazole (1,5 g p.j. en 3 prises), pendant 7 à 10 jours.

- Prophylaxie après contact avec un patient atteint d'une méningite à méningocoques: ciprofloxacine 500 mg par voie orale en une seule prise (la rifampicine est également utilisée, voir 11.1.8.2.).

- Indications obsolètes:

- La diarrhée du voyageur n'est plus une indication: si un autotraitement est indiqué, on utilise

l'azithromycine à raison d'1 g en une seule prise et non plus les quinolones.

- Gonorrhée dans le traitement empirique: les quinolones ne sont plus un bon choix étant donné la résistance croissante des gonocoques.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

- Enfants: l'avis de ne pas utiliser les quinolones chez les enfants repose surtout sur l'observation d'anomalies du développement cartilagineux chez de jeunes animaux. Il existe peu de preuves d'un effet cliniquement significatif des quinolones sur le cartilage chez l'enfant: ce risque doit être mis en balance avec leurs avantages, p.ex. chez les enfants atteints de mucoviscidose.

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse), en particulier dans le cas de la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine.

Effets indésirables

- Voir 11.1. et *Folia de décembre 2018*

- Troubles gastro-intestinaux.

- Rash, prurit; rarement photosensibilisation, réactions cutanées sévères et anaphylaxie.

- Arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées et en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes).

- Troubles du système nerveux central (avec vertiges, confusion, agitation; rarement hallucinations, psychose, cauchemars, convulsions). Troubles de la vue, de l'ouïe et du goût.

- Neuropathie périphérique, parfois irréversible.

- Toxicité hématologique et hépatique: rare.

- Anévrysme de l'aorte, hypoglycémie: rarement [voir *Folia d'octobre 2018*].

- **Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes est décrit, certainement avec la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, et est possible aussi avec la norfloxacine et l'ofloxacine** (pour les facteurs de risque de torsades de pointes, voir *Intra.6.2.2.*).

Grossesse et allaitement

- Les quinolones sont contre-indiquées pendant la grossesse et la période d'allaitement, étant donné que lors de l'administration chez l'animal pendant la période de crois-

sance, une atteinte du cartilage articulaire a été observée.

Interactions

– Voir 11.1.

– Diminution de l'absorption des quinolones en cas de prise concomitante de nourriture (entre autres lait et produits laitiers) et de sels de calcium, de magnésium, de fer ou d'aluminium.

– Risque accru de tendinite et de rupture tendineuse en cas d'association à des corticostéroïdes.

– Risque accru de torsades de pointes (certains avec la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, et est possible aussi avec la norfloxacine et l'ofloxacine), en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– La ciprofloxacine et la norfloxacine sont des inhibiteurs du CYP1A2 avec, entre autres, un effet accru de la théophylline (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Ciprofloxacine

Posol. per os:

- infections compliquées des voies urinaires basses, mais pas dans les infections à *Chlamydia spp.*: 250 à 500 mg p.j. en 2 prises
- infections des voies urinaires hautes: 500 mg à 1 g p.j. en 2 prises
- prophylaxie après un contact avec un patient atteint d'une méningite à méningocoques:
 - adulte: 500 mg en une seule fois
 - enfant âgé de plus de 5 ans: 15mg/kg en une seule fois, max. 500 mg

CIPROFLOXACINE AB (Aurobindo)

ciprofloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,65 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
compr. pellic.			
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,81 €

CIPROFLOXACINE EG (Eurogenerics)

ciprofloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,65 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,81 €

CIPROFLOXACINE EG (PI-Pharma)

ciprofloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
(importation parallèle)			

CIPROFLOXACINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ciprofloxacine (hydrogénosulfate)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	U.H.		[8 €]
1 x 400 mg/200 ml	U.H.		[14 €]

CIPROFLOXACINE MYLAN (Mylan)

ciprofloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,87 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,48 €
ciprofloxacine			
sol. perf. i.v. [sac]			
10 x 200 mg/100 ml	U.H.		[79 €]
10 x 400 mg/200 ml	U.H.		[142 €]

CIPROFLOXACINE SANDOZ (Sandoz)

ciprofloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,65 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,79 €

CIPROFLOXACINE TEVA (Teva)

ciprofloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,65 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,92 €
compr. pellic.			
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,79 €

CIPROXINE (Bayer)

ciprofloxacine (chlorhydrate)			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,85 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
susp. (gran. + solv.)			
2 x 100 ml 250 mg/5 ml	R/c!	⊖	25,93 €

ciprofloxacine			
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	U.H.		[8 €]

Lévofloxacine

Posol. per os:

- infections compliquées des voies urinaires basses ou hautes: 250 à 500 mg p.j. en 1 prise
- infections urogénitales autres que la gonorrhée: 500 mg p.j. en 1 prise

LEVOFLOXACINE EG (Eurogenerics)

lévofloxacine			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,47 €
30 x 500 mg	R/c!	⊖	48,19 €

LEVOFLOXACINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

lévofloxacine			
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 500 mg/100 ml	U.H.		[14 €]

LEVOFLOXACINE MYLAN (Mylan)

lévofloxacine			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	13,20 €
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,87 €
14 x 500 mg	R/c!	⊖	29,78 €
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 500 mg/100 ml	U.H.		[138 €]

LEVOFLOXACINE SANDOZ (Sandoz)

lévofloxacine			
compr. pellic. (séc.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	12,74 €
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,18 €
30 x 500 mg	R/c!	⊖	48,59 €

LEVOFLOXACINE TEVA (Teva) 

lévofloxacine		
compr. pellic. (séc.)		
10 x 250 mg	R/c! ⊕	12,74 €
10 x 500 mg	R/c! ⊕	18,18 €
30 x 500 mg	R/c! ⊕	47,38 €

TAVANIC (Sanofi Belgium) 

lévofloxacine		
compr. pellic. (séc.)		
10 x 250 mg	R/c! ⊕	13,20 €
10 x 500 mg	R/c! ⊕	18,87 €
sol. perf. i.v. [flac.]		
1 x 500 mg/100 ml	U.H.	[14 €]

TAVANIC (Impexco) 

lévofloxacine		
compr. pellic. (séc.)		
10 x 500 mg	R/	18,89 €
(importation parallèle)		

Moxifloxacine

Posol. per os:
pneumonie chez les patients avec une allergie à la pénicilline IgE-médiée: 400 mg p.j. en 1 prise

AVELOX (Bayer)

moxifloxacine (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
5 x 400 mg	R/c! ⊕	13,56 €
10 x 400 mg	R/c! ⊕	22,49 €
sol. perf. i.v. [flac.]		
5 x 400 mg/250 ml	U.H.	[64 €]

MOXIFLOXACIN AB (Aurobindo)

moxifloxacine (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
5 x 400 mg	R/c! ⊕	13,55 €
10 x 400 mg	R/c! ⊕	22,49 €

MOXIFLOXACINE EG (Eurogenerics)

moxifloxacine (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
5 x 400 mg	R/c! ⊕	13,55 €
10 x 400 mg	R/c! ⊕	22,49 €

MOXIFLOXACINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

moxifloxacine (chlorhydrate)		
sol. perf. i.v. [flac.]		
10 x 400 mg/250 ml	U.H.	[129 €]

MOXIFLOXACINE MYLAN (Mylan)

moxifloxacine (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
5 x 400 mg	R/c! ⊕	13,53 €
10 x 400 mg	R/c! ⊕	22,44 €

MOXIFLOXACINE TEVA (Teva)

moxifloxacine		
compr. pellic.		
5 x 400 mg	R/c! ⊕	13,52 €
7 x 400 mg	R/c! ⊕	17,16 €
10 x 400 mg	R/c! ⊕	22,43 €
14 x 400 mg	R/c! ⊕	28,89 €

MOXIFLOXACIN SANDOZ (Sandoz)

moxifloxacine (chlorhydrate)		
compr. pellic.		
5 x 400 mg	R/c! ⊕	13,53 €
7 x 400 mg	R/c! ⊕	17,16 €
10 x 400 mg	R/c! ⊕	22,44 €
14 x 400 mg	R/c! ⊕	29,43 €

Norfloxacine

Posol. – (médicament à déconseiller)

NORFLOXACINE EG (Eurogenerics) 

norfloxacine		
compr. pellic. (séc.)		
6 x 400 mg	R/c! ⊕	5,59 €
20 x 400 mg	R/c! ⊕	6,77 €

Ofloxacine

Posol. infections compliquées des voies urinaires basses ou hautes et infections urogénitales: 400 à 800 mg p.j. en 1 à 2 prises

OFLOXACINE EG (Eurogenerics) 

ofloxacine		
compr. pellic. (séc.)		
10 x 200 mg	R/c! ⊕	9,44 €
5 x 400 mg	R/c! ⊕	9,26 €
10 x 400 mg	R/c! ⊕	11,62 €
20 x 400 mg	R/c! ⊕	22,65 €

TARIVID (Sanofi Belgium) 

ofloxacine		
compr. pellic. (séc.)		
10 x 200 mg	R/c! ⊕	9,44 €
10 x 400 mg	R/c! ⊕	11,82 €

11.1.6. CO-TRIMOXAZOLE

Le co-trimoxazole est une association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime. Pour le triméthoprime, voir 11.1.7.2.

Positionnement

– Le spectre des sulfamidés couvre des bactéries Gram positif et Gram négatif, de même que les chlamydia. Étant donné la résistance croissante et les effets indésirables, leur utilisation empirique dans les infections urinaires et respiratoires est à déconseiller.

– Le triméthoprime est actif contre les entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le pseudomonas est résistant.

– Le co-trimoxazole n'a que de rares indications; il est toutefois un premier choix dans la prophylaxie et le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (auparavant *Pneumocystis carinii*) et de la toxoplasmose, et il a une place dans la prise en charge de certaines infections à *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) (sur base d'une culture avec antibiogramme).

Contre-indications

– **Grossesse.**

– Allaitement chez les prématurés et les enfants présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

– Enfants de moins de 2 mois.

– Troubles hématologiques.

– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Réactions allergiques avec rash, troubles hématologiques, maladie sérique; allergie croisée avec les sulfamidés hypoglycémisants.
- Troubles hépatiques et rénaux: rare.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome* (voir Intro.6.2.6.): rare.
- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec issue fatale possible: rarement.
- Suspicion d'apparition d'anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Troubles hématologiques par interférence du triméthoprime avec le métabolisme de l'acide folique.
- Hyperkaliémie due au triméthoprime (voir Intro.6.2.7.).
- Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients infectés par le virus VIH.

Grossesse et allaitement

- Le co-trimoxazole est contre-indiqué pendant la grossesse. Dans le premier trimestre, il existe des indices d'un effet tératogène du triméthoprime vu l'interférence avec le métabolisme de l'acide folique. En cas d'administration en fin de grossesse, le sulfaméthoxazole est associé à un risque accru d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire chez le nouveau-né.

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, à la mercaptopurine et au méthotrexate en cas d'association au co-trimoxazole.
- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (voir Intro.6.2.7.).
- Le co-trimoxazole est un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Sulfaméthoxazole + triméthoprime (co-trimoxazole)

Posol. per os:

- adulte: 1.600/320 mg p.j. en 2 prises
- enfant: 30/6 mg/kg/jour en 2 prises,
- max: 1.600/320 mg/jour

BACTRIM (Roche) Gf

sulfaméthoxazole 800 mg		
triméthoprime 160 mg		
compr. (séc.) Forte		
10	R/c <u>Q</u>	7,34 €

EUSAPRIM (Aspen) Gf

sulfaméthoxazole 400 mg/5 ml		
triméthoprime 80 mg/5 ml		
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]		
10	U.H.	[30 €]
sulfaméthoxazole 800 mg		
triméthoprime 160 mg		
compr. (séc.) Forte		
10	R/c <u>Q</u>	7,19 €
sulfaméthoxazole 200 mg/5 ml		
triméthoprime 40 mg/5 ml		
sirop susp.		
100 ml	R/	2,57 €

11.1.7. ANTIBACTÉRIENS URINAIRES

Ce chapitre reprend les médicaments réservés spécifiquement au traitement des infections des voies urinaires basses.

Positionnement

- Voir *Folia de juin 2005, Folia de janvier 2006 et Folia de février 2008.*
- En raison de leur pénétration insuffisante dans les tissus, les médicaments discutés ici ne sont pas à utiliser en cas de prostatite, d'orchio-épididymite ou de pyélonéphrite; les quinolones sont à préférer dans ces indications.

Grossesse et allaitement

- Pour le traitement des infections urinaires pendant la grossesse, voir *Folia de décembre 2003.*

11.1.7.1. Nitrofuranes**Positionnement**

- Voir 11.1.7.
- Les nitrofuranes ont un large spectre d'activité tant sur les micro-organismes Gram positif que Gram négatif, et même sur les anaérobies.
- *Escherichia coli* est le plus sensible; les souches de klebsiella et d'enterobacter sont moins sensibles; les souches de proteus sont résistantes. *Pseudomonas aeruginosa* est presque toujours résistant.
- Les nitrofuranes sont plus actifs en milieu acide (pH < 5,5).
- Une résistance survient rarement et les nitrofuranes peuvent être utilisés de

façon répétée en cas d'infections récidivantes des voies urinaires basses. Un usage chronique est par contre à déconseiller, certainement chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale.

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récidivante): la nitrofurantoïne est un médicament de premier choix, comme le triméthoprime.

Contre-indications

- **Insuffisance rénale:** la nitrofurantoïne est dans ce cas inefficace (concentration urinaire trop faible) et dangereux (vu sa toxicité systémique, surtout neuropathie périphérique).
- Déficit en glucose-6-phosphate dés-hydrogénase, vu le risque d'hémolyse.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Nausées et vomissements.
- Réactions allergiques.
- Fibrose pulmonaire et ictère cholestatique en cas de traitement prolongé [voir *Folia de juillet 2006*].
- Neuropathie périphérique en cas d'usage prolongé.

Grossesse et allaitement

- Les nitrofuranes sont à éviter en fin de grossesse étant donné le risque d'hémolyse chez le nouveau-né présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Allaitement: risque d'anémie hémolytique chez les nourrissons de moins d'un mois et chez les enfants présentant un déficit de la glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Administration et posologie

- La prise au cours des repas améliore l'absorption et diminue les effets indésirables gastro-intestinaux.
- La nitrofurantoïne peut être prescrite sous forme d'un sirop en magistrale (6 mg/ml) chez l'enfant («Suspension pédiatrique à 30 mg de nitrofurantoïne/5 ml FTM»). La dose est de 1 ml/kg/jour en 4 prises.

Nitrofurantoïne

Posol.

- adulte: 300 mg p.j. en 3 prises
- enfant à partir de 6 ans: 5 à 7 mg/kg/j. en 4 prises

FURADANTINE MC (Mercury)

nitrofurantoïne (macrocrystalline)

gél.

50 x 50 mg	R/c O	7,80 €
50 x 100 mg	R/c O	10,15 €

11.1.7.2. Triméthoprime

Le triméthoprime est utilisé en monothérapie ou en association avec le sulfaméthoxazole, voir co-trimoxazole 11.1.6.

Positionnement

- Voir 11.1.7.
- Le triméthoprime est actif contre les *Enterobacteriaceae* telles que *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*; le *Pseudomonas aeruginosa* est résistant. La résistance au triméthoprime des germes uropathogènes augmente en Belgique.

– Principales indications en pratique ambulatoire

- Infections non compliquées des voies urinaires basses (cystite et cystite récidivante): le triméthoprime est un médicament de premier choix, comme la nitrofurantoïne.

Contre-indications

- Grossesse.
- Troubles hématologiques.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Nausées et vomissements.
- Réactions allergiques cutanées.
- Troubles hématologiques, entre autres anémie macrocytaire, par interférence avec le métabolisme de l'acide folique: rare.
- Légère élévation de la créatininémie par inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine.
- Hyperkaliémie (voir *Intro.6.2.7.*).

Grossesse et allaitement

- Le triméthoprime est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse: il existe des suspicions d'un effet tératogène suite à l'interférence avec le métabolisme de l'acide folique.

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru de dépression médullaire due à l'azathioprine, la mercapto-

purine et le méthotrexate en cas d'association au triméthoprime.

– Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments entraînant une hyperkaliémie (voir *Intro.6.2.7.*).

– Le triméthoprime est un inhibiteur du CYP2C8 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Administration et posologie

– Actuellement, il n'y a pas de spécialité à base de triméthoprime commercialisée en Belgique.

– Le triméthoprime peut toutefois être prescrit sous forme de préparation magistrale.

- Adulte: triméthoprime 300 mg par gélule. S/ 300 mg par jour en 1 prise le soir pendant 3 jours.

- Enfant: «Suspension pédiatrique à 50 mg de triméthoprime/5 ml FTM» (S/ 0,4 ml/kg/jour en 2 prises).

11.1.7.3. Fosfomycine

Positionnement

– Voir 11.1.6.

– La fosfomycine, aux concentrations atteintes dans les urines, est active sur les germes uropathogènes tant Gram positif (entre autres *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*) que Gram négatif (entre autres *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*), mais n'est presque pas active contre le *Staphylococcus saprophyticus*, cause fréquente d'infections urinaires en première ligne.

– La fosfomycine peut être utilisée dans les infections urinaires non compliquées. Il n'existe pas de données valides sur son utilisation chez les personnes âgées et les groupes à risque tels que les diabétiques et les patients atteints de maladies rénales ou urinaires. En ce qui concerne l'utilisation pendant la grossesse, les données sont limitées et ne suggèrent pas de problème lié à l'innocuité.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Nausées et vomissements, diarrhée.

– Réactions allergiques cutanées.

Interactions

– Voir 11.1.

Posol. 3 g en une seule fois (en dehors des repas)

MONURIL (Zambon)

fosfomycine (trométamol)

sol. (gran., sachet)

1 x 3 g

R/ C O

9,53 €

11.1.8. ANTITUBERCULEUX

Positionnement

– Dans le traitement de la tuberculose, les agents tuberculostatiques sont administrés pendant au moins 6 mois.

– En monothérapie, une résistance apparaît rapidement avec tous les antituberculeux. Afin de contrecarrer le développement d'une telle résistance, on utilise quatre médicaments différents durant la phase d'instauration du traitement, en attendant les résultats de l'antibiogramme.

– L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol en association constituent généralement le traitement initial.

– Après deux à trois mois, le traitement est poursuivi avec la seule association isoniazide-rifampicine, pour autant qu'une sensibilité complète à ces médicaments ait été démontrée et que la population bactérienne ait suffisamment régressé dans les foyers.

– La bédaquiline est réservée pour le traitement de la tuberculose multirésistante, en association à d'autres antituberculeux.

– Recommandations concernant le diagnostic et le traitement de la tuberculose en Belgique: www.belta.be/images/stories/Reco_diag_trait_TBC2010.pdf

Administration et posologie

– La totalité de la dose journalière des antituberculeux sera administrée en une seule prise, le matin avant le petit déjeuner.

11.1.8.1. Isoniazide

Positionnement

– Voir 11.1.8.

Contre-indications

– Hépatite aiguë ou antécédents, insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Réactions allergiques: rare.

– Neuropathie périphérique (surtout des paresthésies au niveau des jambes et des pieds) chez 1 à 2% des patients, principalement chez les patients âgés ou en cas d'utilisation de doses trop élevées. L'administration de pyridoxine (vitamine B₆) à la dose de 20 à 40 mg par jour prévient ou atténue cet effet indésirable.

– Sédation et effets indésirables neuropsychiatriques.

– Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement

transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.

Interactions

- Voir 11.1.
- Augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association à la rifampicine.
- Augmentation de la sédation en cas de consommation d'alcool.
- L'isoniazide est un inhibiteur du CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Posol. 300 mg p.j. en 1 prise

NICOTIBINE (BePharBel) U_3R

isoniazide compr. (séc.) 30 x 300 mg	R/a O	18,34 €
--	-------	---------

11.1.8.2. Rifampicine

Positionnement

- Voir 11.1.8.
- La rifampicine est, outre son utilisation comme antituberculeux, utilisée exceptionnellement dans le traitement de certaines infections à d'autres micro-organismes difficiles à traiter.
- **Principales indications en pratique ambulatoire**

- Traitement de la tuberculose en association à d'autres antituberculeux.
- Prophylaxie chez l'enfant et l'adulte après contact avec un patient atteint d'une méningite à méningocoques [voir *Folia de septembre 2007*] ou à *Haemophilus influenzae de type b* (ce dernier n'est pas repris comme indication dans le RCP): voir la rubrique «Administration et posologie». En cas de méningite à méningocoques, il n'est pas prouvé qu'une prophylaxie entraîne moins de cas secondaires, mais celle-ci entraîne toutefois une diminution du portage de méningocoques. Dans la prophylaxie de la méningite à *Haemophilus influenzae* type b, une diminution du nombre de cas secondaires a été décrite chez les enfants n'ayant pas été (complètement) vaccinés contre *H. influenzae*.

Contre-indications

- Hépatite aiguë ou antécédents.

Effets indésirables

- Voir 11.1.
- Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de

l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.

- Réactions d'hypersensibilité en cas d'administration intermittente: syndrome grippal, exceptionnellement dyspnée, choc, anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë.
- Coloration rouge-orangée des urines, de la sueur, de la salive, des larmes et des selles.

Grossesse et allaitement

- Hémorragies postnatales chez la mère et chez l'enfant en cas d'utilisation en fin de grossesse.

Interactions

- Voir 11.1.
- Risque accru d'hépatotoxicité en cas d'association à l'isoniazide.
- La rifampicine est un inducteur du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Parmi les plus importantes, on compte entre autres les interactions avec les contraceptifs hormonaux (risque d'échec de la contraception), avec les immunosuppresseurs ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus (risque de rejet d'organe), avec certains antirétroviraux et avec les antagonistes de la vitamine K.

Administration et posologie

- Tuberculose: adulte: 600 mg par jour, enfant: 20 mg/kg/jour en 1 prise.
- Prophylaxie après contact avec un patient atteint d'une méningite à méningocoques (voir BAPCOG):
 - Enfant: 20 mg/kg rifampicine par jour (max. 600 mg) en 2 prises pendant 2 jours (4 prises au total); demi-dose chez les enfants de moins d'un mois.
 - Adulte: 1,2 g rifampicine par jour en 2 prises pendant 2 jours (comme alternative: ciprofloxacine 500 mg en une seule prise; chez les femmes enceintes: ceftriaxone 125 mg en une seule injection intramusculaire).
- Prophylaxie, après contact avec un patient atteint d'une méningite à *Haemophilus influenzae* type b (voir BAPCOG): chez toutes les personnes en contact avec des jeunes enfants non vaccinés ou incomplètement vaccinés:
 - Enfant: 20 mg/kg rifampicine par jour (max. 600 mg) en 1 ou 2 prises pendant 4 jours; demi-dose chez les enfants de moins d'un mois.
 - Adulte: 600 mg rifampicine par jour pendant 4 jours.

– Un sirop à base de rifampicine (20 mg/ml) peut être prescrit en magistrale de la façon suivante: «Suspension pédiatrique à 2% de rifampicine FTM».

Posol. voir la rubrique «Administration et posologie»

RIFADINE (Sanofi Belgium)

rifampicine			
gél.			
100 x 150 mg	R/a!b!	○	31,99 €
50 x 300 mg	R/a!b!	○	31,99 €
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]			
1 x 600 mg + 10 ml solv.	U.H.		[3 €]

11.1.8.3. Pyrazinamide

Positionnement

– Voir 11.1.8.

Contre-indications

– Goutte ou antécédents.
– Insuffisance hépatique, hépatite aiguë.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
– Augmentation de l'uricémie avec parfois des arthralgies.
– Troubles de la fonction hépatique: perturbation possible et généralement transitoire des tests hépatiques lors de l'instauration du traitement. Une hépatotoxicité sévère a parfois été observée. Un contrôle régulier des enzymes hépatiques est indiqué.

Interactions

– Voir 11.1.

Posol. 20 à 35 mg/kg/j. en 3 à 4 prises

TEBRAZID (Kela)

pyrazinamide			
compr.			
100 x 500 mg	R/a ○		16,33 €

11.1.8.4. Éthambutol

Positionnement

– Voir 11.1.8.

Contre-indications

– Névrite optique.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
– Névrite rétrobulbaire avec perte de la perception du rouge-vert, diminution de l'acuité visuelle, scotomes centraux et réduction du champ visuel: rare à la posologie normale, et réversible à l'arrêt du traitement ou en réduisant la dose.

Interactions

– Voir 11.1.

Posol. 15 à 25 mg/kg/j. en 1 prise

MYAMBUTOL (Pharma Logistics) 

éthambutol, dichlorhydrate			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 400 mg	R/a ○		30,37 €

11.1.8.5. Bédaquiline

Positionnement

– Voir 11.1.8.

– La bédaquiline, en association à d'autres antituberculeux, est réservée au traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante. De meilleures chances de guérison mais une augmentation de la mortalité sans cause évidente ont été constatées chez des patients sous bédaquiline [voir Folia de juin 2014].

Contre-indications

– Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– **Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risques des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.).**

– Élévation des enzymes hépatiques, certainement en cas de d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool [voir Folia de mars 2017].
– Infections pulmonaires.

Interactions

– Voir 11.1.

– Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à des médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La bédaquiline est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

SIRTURO (Janssen-Cilag) ▼ 

bédaquiline (fumarate)			
compr.			
188 x 100 mg	U.H.		[24.751 €]
(médicament orphelin)			

11.1.9. AMINOGLYCOSIDES

Positionnement

– Les aminoglycosides sont actifs sur les micro-organismes Gram négatif aérobies, sur les staphylocoques et sur certaines mycobactéries, mais moins sur les autres micro-organismes Gram

positif, et ils sont inactifs sur les anaérobies.

– Il est préférable d'utiliser les aminoglycosides en association pour élargir leur spectre d'action ou obtenir une synergie d'effets. Ils sont associés à une pénicilline ou à une céphalosporine en cas d'infection grave due à des *Enterobacteriaceae* ou à *Pseudomonas aeruginosa*, ou dans l'endocardite à streptocoques et à entérocoques.

– Les aminoglycosides sont utilisés de préférence en milieu hospitalier vu la nécessité d'un monitoring en raison de leur toxicité potentielle.

– La tobramycine est utilisée en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa*.

– La paromomycine est un aminoglycoside qui, comme les autres aminoglycosides, est très peu absorbée par voie orale mais trop toxique pour un usage systémique; c'est pourquoi elle est utilisée uniquement par voie orale dans des infections intestinales (p.ex. certaines infections à giardia, amibiase).

Contre-indications

– Myasthénie grave.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– **Les aminoglycosides sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**

– Ototoxicité.

– Néphrotoxicité, parfois très tardivement; l'excrétion diminue encore davantage, avec pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques. En ce qui concerne les différences éventuelles de néphrotoxicité des différents aminoglycosides, les avis sont partagés. Pour plusieurs aminoglycosides, il a été prouvé que la néphrotoxicité est moins importante lorsque la dose journalière est administrée en une seule prise, et ce avec amélioration de l'efficacité.

– Aggravation des troubles de la conduction neuromusculaire, avec possibilité de parésies en cas d'administration en bolus intraveineux.

Grossesse et allaitement

– **Il vaut mieux éviter la prise d'aminoglycosides pendant la grossesse: avec la kanamycine et la streptomycine (non disponibles en Belgique), une ototoxicité a été décrite en cas d'exposition in utero.**

Interactions

– Voir 11.1.

– Augmentation de la néphro- et ototoxicité en cas d'association à des diurétiques de l'anse.

– Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

Précautions particulières

– Les concentrations plasmatiques doivent être mesurées (voir Intro.6.1.4.), en particulier en cas de diminution de la fonction rénale.

Administration et posologie

– Les aminoglycosides sont peu ou pas absorbés au niveau de l'intestin; dans les infections systémiques, ils devront être administrés par voie parentérale.

– Ils pénètrent difficilement dans la bile et dans le liquide céphalorachidien mais traversent bien le placenta.

– Dans la plupart des cas, la dose journalière des aminoglycosides est administrée en une seule prise afin de limiter la toxicité.

– En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite.

Amikacine

Posol. adulte avec fonction rénale normale: 15 mg/kg/j. en 1 injection

AMIKACINE B. BRAUN (B. Braun)

amikacine (sulfate)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 500 mg/100 ml	U.H.		[54 €]
10 x 1 g/100 ml	U.H.		[108 €]

AMUKIN (Bristol-Myers Squibb)

amikacine (sulfate)			
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]			
2 x 500 mg/2 ml	R/a!b! ⊕		17,67 €
2 x 1 g/4 ml	R/a!b! ⊕		29,70 €

Gentamicine

Posol. adulte avec fonction rénale normale:

- plus de 60 kg: 240 mg p.j. en 1 injection

- moins de 60 kg: 180 mg p.j. en 1 injection

DURACOLL (Eusa Pharma)

gentamicine (sulfate)			
implant i.lés.			
1 x 130 mg (10 x 10 x 0,5 cm)	U.H.		[53 €]

GENTAMYCINE B. BRAUN (B. Braun)

gentamicine (sulfate)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 80 mg/80 ml	U.H.		[16 €]
10 x 240 mg/80 ml	U.H.		[47 €]
10 x 360 mg/120 ml	U.H.		[71 €]

SEPTOPAL (Biomet Merck)

gentamicine, sulfate 7,5 mg
zirconium dioxyde 20 mg
implant en chaîne i.lés.
10 perles U.H. [29 €]

Paromomycine**GABBRORAL (Pfizer)**

paromomycine (sulfate)
compr.
16 x 250 mg R/b O 9,73 €

Tobramycine

Posol.
- adulte avec fonction rénale normale:
3 mg/kg/j. en 1 injection
- sol. pour nébuliseur (à partir de 6 ans):
300 mg, 2 x p.j. pendant 28 jours
- poudre à inhaler (à partir de 6 ans):
112 mg, 2 x p.j. pendant 28 jours

OBRACIN (Eurocept) 

tobramycine (sulfate)
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]
3 x 2 ml 40 mg/1 ml R/a!b! O 12,79 €

TOBI (Novartis Pharma)

tobramycine
poudre inhal. (gél.) Podhaler
224 x 28 mg R/a! O 2.086,07 €
(+ 5 Podhalers)
sol. inhal. nébul. (unidose)
56 x 300 mg/5 ml R/a! O 1.558,90 €
(médicament orphelin)

11.1.10. GLYCOPEPTIDES**Positionnement**

– La teicoplanine et la vancomycine ne sont actives que sur des micro-organismes Gram positif, surtout les staphylocoques et streptocoques, et sur *Clostridium difficile*. Des souches résistantes d'entérocoques sont de plus en plus isolées en Belgique.

– Les glycopeptides par voie parentérale ne sont indiqués que dans le traitement d'infections graves lorsque les antibiotiques β -lactames ne peuvent être utilisés ou lorsqu'il s'agit de coques Gram positif résistants aux antibiotiques β -lactames, notamment des *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), des *Staphylococcus epidermidis* méticillino-résistants (MRSE), des entérocoques et *Streptococcus viridans*.

– La vancomycine par voie orale peut être utilisée dans le traitement de la colite pseudo-membraneuse grave due à *Clostridium difficile*; la fidaxomycine (voir 11.1.11.) est, sous certaines conditions, une alternative. Dans les formes moins sévères de colite pseudo-membraneuse, le métronidazole est le premier choix [voir *Folia de février 2016*]. En Belgique, il n'existe plus de

spécialité à base de vancomycine pour usage oral. Il est possible d'effectuer une préparation à usage oral à partir de la poudre des flacons pour perfusion.

– En cas d'administration parentérale, il convient de suivre les concentrations plasmatiques résiduelles pour prévenir la toxicité et éviter les concentrations sous-thérapeutiques.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Sensation de chaleur, prurit et nausées au moment de l'administration.
– Réactions allergiques (fièvre, rash...)
– Néphrotoxicité, ototoxicité.
– Thrombophlébite au site d'injection.
– Vancomycine: neutropénie.

Interactions

– Voir 11.1.

– Augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

Teicoplanine**TARGOCID (Sanofi Belgium) **

teicoplanine
sol. inj./perf./buv. (pdr + solv.) i.m./i.v./or.
[flac. + amp.]
1 x 200 mg + 3,14 ml solv. R/b! O 20,08 €
1 x 400 mg + 3,14 ml solv. R/b! O 32,71 €

Vancomycine**VAMYSIN (Teva) **

vancomycine (chlorhydrate)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 500 mg U.H. [7 €]
1 x 1 g U.H. [12 €]

VANCOMYCINE MYLAN (Mylan) 

vancomycine (chlorhydrate)
sol. perf./buv. à diluer (pdr) i.v./or. [flac.]
1 x 500 mg U.H. [9 €]
1 x 1 g U.H. [16 €]

VANCOMYCINE SANDOZ (Sandoz) 

vancomycine (chlorhydrate)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
10 x 500 mg R/a!b! O 98,53 €
10 x 1 g R/a!b! O 170,18 €

11.1.11. ANTIBIOTIQUES DIVERS**11.1.11.1. Linézolide****Positionnement**

– Le linézolide, un oxazolidinone, est actif sur les micro-organismes Gram positif, y compris les entérocoques résistants à la vancomycine et les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA).

– Afin de limiter le risque de résistance, ce médicament ne peut être utilisé que

dans les infections graves par des coques Gram positif résistants aux antibiotiques courants (p.ex. les glycopeptides), ou en cas d'effets indésirables graves avec les glycopeptides.

Contre-indications

– Utilisation concomitante d'un autre médicament inhibant les MAO ou dans les 2 semaines après son arrêt.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
 – Troubles gastro-intestinaux avec risque de colite pseudo-membraneuse.
 – Céphalées, vertiges, insomnie.
 – Rash.
 – Toxicité grave et pouvant être fatale en cas d'utilisation prolongée (plus de 4 semaines): neuropathie optique et périphérique irréversible, troubles hématologiques réversibles (thrombopénie, leucopénie, anémie), acidose lactique.

Interactions

– Voir 11.1.
 – Celles des inhibiteurs de la MAO (voir 10.3.3.)

Précautions particulières

– En raison des effets indésirables, il est déconseillé de prolonger le traitement au-delà de 4 semaines.
 – En cas d'administration pendant plus de 10 jours, il est nécessaire de contrôler régulièrement l'hémogramme.

LINEZOLID MYLAN (Mylan)

linézolide compr. pellic. 20 x 600 mg	U.H.	[601 €]
sol. perf. i.v. [sac] 10 x 600 mg/300 ml	U.H.	[320 €]

LINEZOLID SANDOZ (Sandoz)

linézolide compr. pellic. 20 x 600 mg	U.H.	[601 €]
---	------	---------

ZYVOXID (Pfizer)

linézolide compr. pellic. 20 x 600 mg	U.H.	[601 €]
sirop susp. (gran.) 150 ml 100 mg/5 ml	U.H.	[150 €]
sol. perf. i.v. [sac] 1 x 600 mg/300 ml	U.H.	[32 €]

11.1.11.2. Thiamphénicol

Le thiamphénicol est apparenté au chloramphénicol qui n'est plus disponible sous forme de spécialité à usage systémique.

Positionnement

– Le spectre du thiamphénicol englobe des micro-organismes Gram positif et Gram négatif.

– Etant donné qu'un risque de toxicité médullaire ne peut être exclu, l'utilisation de thiamphénicol doit être limitée à des infections graves par des micro-organismes résistants aux autres antibiotiques.

Contre-indications

– Patients atteints de dépression médullaire ou d'autres troubles hématologiques.
 – Enfants de moins de 6 mois.

Effets indésirables et interactions

– Voir 11.1.
 – Dépression médullaire.

URFAMYCINE (Zambon)

thiamphénicol (glycinate chlorhydrate)
 sol. inj./instill. (pdr + solv.) i.m./i.v./i.vésic./
 endotrach./i.périt./i.pleur. [flac. + amp.]
 3 x 500 mg + 5 ml solv.

R/b O 12,84 €

11.1.11.3. Rifamycines

Positionnement

– Les rifamycines sont actives sur le *Mycobacterium tuberculosis*, les coques Gram positif (à l'exception des entérocoques), le *Neisseria meningitidis* et des souches de legionella et de brucella. Elles sont modérément actives sur les bactéries Gram négatif.

– La rifabutine est utilisée dans les infections à mycobactéries atypiques (entre autres par *Mycobacterium avium*), ainsi que dans la tuberculose en cas de résistance aux autres traitements.

– La rifaximine n'est quasiment pas absorbée et agit localement sur la flore intestinale; elle est utilisée en prévention des récurrences d'épisodes d'encéphalopathie hépatique (généralement en association au lactulose, voir 3.5.3.1.).

– La rifampicine est réservée en principe au traitement de la tuberculose; elle est aussi utilisée dans la prévention de la méningite à méningocoques [voir *Folia de septembre 2007*] et à *Haemophilus influenzae type b*. La rifampicine est reprise avec les antituberculeux (voir 11.1.7.). Elle a également sa place, en association avec d'autres antibiotiques, dans le traitement des infections causées par un corps étranger en raison de sa bonne pénétration dans le biofilm.

Contre-indications

– Rifaximine: obstruction intestinale.

Effets indésirables

– Voir 11.1.
 – Troubles hépatiques à doses élevées.
 – Coloration des sécrétions corporelles.

– Rifaximine: aussi œdème périphérique, ascite, arthralgies, anémie.

Interactions

– Voir 11.1.

– La rifabutine est un substrat et un inducteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec entre autres une fiabilité moindre des contraceptifs oraux.

Rifabutine

Posol. 300 à 600 mg p.j. en 1 prise

MYCOBUTIN (Pfizer) 

rifabutine
gél.
100 x 150 mg R/a! O 236,23 €

Rifamycine

RIFOCINE (Sanofi Belgium)

rifamycine (sodium)
sol. inj./perf./instill. i.v./i.artic./i.lés./cut./i.oss./
i.périt./i.pleur. [amp.]
2 x 500 mg/10 ml R/b O 9,30 €

Rifaximine

TARGAXAN (Norgine)

rifaximine
compr. pellic.
56 x 550 mg R/b! O 332,14 €

TIXTELLER (Sigma-tau)

rifaximine
compr. pellic.
56 x 550 mg R/ 332,26 €

11.1.11.4. Polymyxines

Positionnement

– Le colistiméthate n'est actif que sur les micro-organismes Gram négatif.
– Il est utilisé en inhalation dans le traitement des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.
– Il est utilisé par voie intraveineuse dans certaines infections sévères par des germes Gram négatif multirésistants en l'absence d'alternatives.

Contre-indications

– Myasthénie grave.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Réactions allergiques.

– Néphrotoxicité et neurotoxicité (p.ex.apnées, paresthésies, vertiges), surtout avec des doses élevées.

– En inhalation: aussi toux et bronchospasme.

Interactions

– Voir 11.1.

COLISTINEB (Teva) 

colistiméthate, sodium
sol. inj./perf./inhal. nébul. (pdr) i.v./inhal. [flac.]
10 x 2.000.000 UI R/a! O 106,06 €

COLOBREATHE (Teva)

colistiméthate, sodium
poudre inhal. (gél.) Turbospin
56 x 1.662.500 UI R/a! O 1.345,18 €

11.1.11.5. Fidaxomicine

La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique, structurellement apparenté aux macrolides.

Positionnement

– La fidaxomicine par voie orale n'est quasiment pas résorbée; elle a une efficacité comparable à celle de la vancomycine par voie orale dans le traitement de la diarrhée (sévère) à *Clostridium difficile* mais on ne dispose pas de données chez les patients atteints de colite pseudo-membraneuse à *Clostridium* très sévère ou en cas de récurrences multiples [voir Folia de février 2016]. Le métronidazole (voir 11.3.3.1.) reste le traitement de premier choix dans les formes peu sévères.

Effets indésirables

– Voir 11.1.

– Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.

– Leucopénie.

Interactions

– Voir 11.1.

– La fidaxomicine est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Posol. 400 mg p.j. en 2 prises

DIFICLIR (Astellas)

fidaxomicine
compr. pellic.
20 x 200 mg U.H. [1.511 €]

11.2. Antimycosiques

Positionnement

- Voir Fiche de transparence «Prise en charge des dermatomycoses».
- Dans les infections superficielles par des levures ou par des champignons (cutanées, orales, vulvovaginales), un traitement local est à préférer (voir 15.1.3. et 6.1.). Un traitement par voie systémique ne sera envisagé que lorsque les résultats du traitement local ne sont pas suffisants et en cas d'infection étendue ou fréquente récidivante.
- Les mycoses des ongles (onychomycoses) ne constituent qu'un problème cosmétique chez les personnes en bonne santé. Le traitement local (voir 15.1.3.) est parfois efficace, un antimycosique par voie systémique s'avère souvent nécessaire.
- Dans les mycoses du cuir chevelu, un antimycosique par voie systémique est généralement nécessaire.
- Dans les infections mycosiques généralisées, un traitement par voie systémique est bien sûr indiqué.

11.2.1. POLYÈNES

Il s'agit de l'amphotéricine B et de la nystatine.

Positionnement

- Les polyènes sont actifs contre les levures (entre autres *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre la plupart des champignons (entre autres *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*).
- Amphotéricine B: uniquement dans des infections graves et généralisées dues à des champignons ou à des levures sensibles. L'amphotéricine B n'est disponible en Belgique que sous forme de complexe lipidique ou de liposomes.
- Nystatine: usage oromucosal dans les infections à candida de la bouche (muguet); concernant l'usage par voie orale (en avalant) dans le traitement des mycoses cutanées, il n'existe aucune preuve.

Effets indésirables

- Amphotéricine B
 - Thrombophlébite au site d'injection.
 - Frissons, fièvre, nausées, vomissements et réactions anaphylactiques au moment de l'administration, surtout en cas d'administration trop rapide.
 - Néphrotoxicité dépendante de la dose totale: peut être partiellement contrecarrée par une hydratation suffisante. La néphrotoxicité est plus faible en cas d'utilisation sous forme de complexes lipidiques ou de liposomes. En cas de néphrotoxicité croissante, l'administration doit être temporairement ou définitivement interrompue.

- Toxicité hématologique, neuropathie périphérique, convulsions et hypokaliémie.
- Cardiotoxicité (e.a. arythmies, cardiomyopathie), surtout en cas de perfusion trop rapide ou de doses élevées.
- Nystatine: troubles gastro-intestinaux.

Interactions

- Amphotéricine B: augmentation de la néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

Précautions particulières

- Amphotéricine B: une hydratation suffisante est très importante vu la toxicité rénale du médicament.
- Amphotéricine B: une dose-test (5 mg) est souvent administrée avant de débiter la perfusion intraveineuse afin de détecter une réaction anaphylactique éventuelle.

Amphotéricine B

ABELCET (Teva)

amphotéricine B (en complexe lipidique)
 susp. perf. à diluer i.v. [flac.]
 10 x 100 mg/20 ml U.H. [1.144 €]

AMBISOME (Gilead Sciences)

amphotéricine B (en liposomes)
 sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
 10 x 50 mg U.H. [1.024 €]

Nystatine

Posol. application oromuqueuse
 candidose oropharyngée:
 - adulte et enfant > 2 ans: 4 x p.j.
 400.000 à 600.000 UI
 - enfant < 2 ans: 4 x p.j. 100.000 à
 200.000 UI

NILSTAT (Pharma Logistics)

nystatine
 gttts susp.
 30 ml 100.000 UI/1 ml R/b O 7,48 €

NYSTATINE (Sanofi Belgium)

nystatine
 gttts susp.
 24 ml 100.000 UI/1 ml R/b O 7,38 €

11.2.2. ÉCHINOCANDINES

Positionnement

- Les échinocandines sont actives contre les levures (entre autres *Candida albicans* et *Candida non albicans*) et contre certains champignons (entre autres *Aspergillus*).
- L'anidulafungine est utilisée dans le traitement des infections invasives à candida chez les adultes non neutropéniques.
- La caspofungine est utilisée dans le traitement des infections invasives par candida et par *Aspergillus* résistant aux autres traitements. Elle est aussi utilisée de façon empirique en cas de suspicion d'infection fongique en présence de fièvre malgré l'administration d'antibiotiques chez les patients neutropéniques.

Effets indésirables

- Nausées, vomissements, fièvre, bouffées de chaleur, rash, démangeaisons, élévation des enzymes hépatiques.
- Thrombophlébite au site d'injection.

ANIDULAFUNGIN TEVA (Teva)

anidulafungine
 sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
 1 x 100 mg U.H. [196 €]

CANCIDAS (MSD)

caspofungine (acétate)
 sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
 1 x 50 mg U.H. [221 €]
 1 x 70 mg U.H. [281 €]

CASPOFUNGINE MYLAN (Mylan)

caspofungine (acétate)
 sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
 1 x 50 mg U.H. [221 €]
 1 x 70 mg U.H. [281 €]

CASPOFUNGIN TEVA (Teva)

caspofungine (acétate)
 sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
 1 x 50 mg U.H. [221 €]
 1 x 70 mg U.H. [281 €]

ECALTA (Pfizer)

anidulafungine
 sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
 1 x 100 mg U.H. [429 €]

11.2.3. DÉRIVÉS AZOLIQUES

Les dérivés azoliques à usage systémique sont discutés ici. Il s'agit du miconazole (un imidazole) et du fluconazole, de l'itraconazole, du posaconazole et du voriconazole (des triazoles). Pour les dérivés azoliques à usage vaginal (butoconazole, clotrimazole, miconazole et fenticonazole): voir 6.1.1. Pour les dérivés azoliques à usage cutané (bifonazole, clotrimazole, isoconazole et kétoconazole): voir 15.1.3.

Positionnement

- Voir 11.2.
- Les dérivés azoliques sont actifs contre les levures, les dermatophytes et d'autres champignons.
- Le fluconazole et l'itraconazole peuvent être utilisés dans certaines infections généralisées et dans des infections superficielles résistantes.
- **Principales indications en pratique ambulatoire:**
 - Onychomycoses: le traitement local de l'onychomycose est moins efficace que le traitement systémique. Le fluconazole et l'itraconazole peuvent être utilisés. Pour les dérivés azoliques, l'administration continue et les schémas thérapeutiques intermittents sont équivalents. Une réponse satisfaisante sur le plan clinique et cosmétique n'est constatée que chez la moitié des patients traités. Le guide de la BAPCOC opte pour le fluconazole pour les onychomycoses des mains, mais des données récentes montrent que l'itraconazole est plus efficace. Pour les onychomycoses des pieds, la terbinafine semble plus efficace que les dérivés azoliques.
 - Candidose vulvovaginale: le fluconazole et l'itraconazole peuvent être utilisés par voie orale après échec d'un traitement local (voir 6.1.1.) ou selon la préférence de la patiente.
 - Pityriasis versicolor: le fluconazole et l'itraconazole sont parfois utilisés, mais la préférence doit être donnée à un traitement par voie locale.
 - Le miconazole est utilisé dans les mycoses orales et gastro-intestinales. La candidose oropharyngée chez le nourrisson (muguet) disparaît généralement spontanément en quelques semaines et ne nécessite en principe pas de traitement.

– Le posaconazole et le voriconazole ne sont indiqués que dans le traitement d'infections graves, entre autres à *Aspergillus*.

Contre-indications

– **Fluconazole: grossesse** (sauf la dose unique en cas de candidose vulvovaginale, voir 6.1.1.) et facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

– **Miconazole gel oral: nourrissons de moins de 6 mois et jeunes enfants dont le réflexe de déglutition n'est pas suffisamment développé** [voir *Folia de septembre 2012*].

Effets indésirables

– **Fluconazole, possible aussi avec l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole: allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.).

– Fluconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, élévation des enzymes hépatiques.

– Itraconazole: troubles gastro-intestinaux, rash, hépatotoxicité, céphalées, neuropathies, insuffisance cardiaque.

– Miconazole: nausées et vomissements, diarrhée en cas de traitement prolongé. Des cas d'étouffement ont été rapportés lors de l'utilisation du gel oral chez les nourrissons et les jeunes enfants [voir *Folia de septembre 2012*].

– Posaconazole et voriconazole: fièvre, céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, œdème périphérique, troubles hémato-logiques, troubles visuels, thrombophlébite au site d'injection.

Grossesse et allaitement

– **Le fluconazole est contre-indiqué**, sauf la faible dose unique en cas de candidose vulvovaginale, (voir 6.1.1.). **Avec des doses élevées de fluconazole (surtout si ≥ 400 mg p.j.), il existe une forte suspicion d'un effet tératogène; des doses supérieures à 150 mg par jour ne sont pas recommandées.**

Interactions

– Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– Fluconazole (possible aussi pour l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole): risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments qui augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– Voriconazole: la flucloxacilline mène à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques du voriconazole chez 50% des patients.

– Le fluconazole est un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– L'itraconazole est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.* et *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le miconazole est un inhibiteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec entre autres une augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– Le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.* et *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le voriconazole est un substrat du CYP2C19 et un inhibiteur du CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (zie *Tableau Ic. in Intro.6.3.*), avec entre autres un effet accru des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

– Pour le voriconazole, les concentrations plasmatiques peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre et doivent être surveillées.

– Les comprimés gastro-résistants à base de posaconazole ont une meilleure biodisponibilité que la suspension; des effets indésirables graves ont été rapportés en cas de substitution entre les deux formes sans ajustement posologiques [voir *Folia de décembre 2018*].

Fluconazole

Posol. per os:

- candidose oropharyngée: 50 à 100 mg p.j. en 1 prise pendant 7 à 14 jours
- candidose œsophagienne: 50 à 100 mg p.j. en 1 prise pendant 14 à 30 jours
- candidose vulvovaginale: 150 mg en une seule fois
- dermatomycose: 150 mg par semaine ou 50 mg p.j. en 1 prise pendant 1 à 6 semaines
- onychomycose: 150 mg par semaine jusqu'au remplacement de l'ongle infecté (6 à 12 mois)

DIFLUCAN (Pfizer) 

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,60 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €
sirop susp. (pdr)			
35 ml 50 mg/5 ml	R/a!b	⊖	12,69 €
35 ml 200 mg/5 ml	R/a!b	⊖	30,90 €
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	U.H.		[9 €]
1 x 400 mg/200 ml	U.H.		[17 €]

FLUCONAZOL APOTEX (Apotex) 

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,60 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €

FLUCONAZOLE B. BRAUN (B. Braun) 

fluconazole			
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 200 mg/100 ml	U.H.		[86 €]
10 x 400 mg/200 ml	U.H.		[171 €]

FLUCONAZOL EG (Eurogenerics) 

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,50 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,64 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €

FLUCONAZOLE MYLAN (Mylan) 

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,92 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	31,69 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	72,04 €

FLUCONAZOLE SANDOZ (Sandoz) 

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,60 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €

FLUCONAZOLE SANDOZ (PI-Pharma) 

fluconazole			
gél.			
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €
(importation parallèle)			

FLUCONAZOLE TEVA (Teva) 

fluconazole			
gél.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,60 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €

FLUCONAZOL FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi) 

fluconazole			
sol. perf. i.v. [flac.]			
10 x 200 mg/100 ml	U.H.		[86 €]
10 x 400 mg/200 ml	U.H.		[171 €]

Itraconazole

Posol.

- candidose oropharyngée: 100 mg p.j. en 1 prise pendant 2 semaines
- candidose vulvovaginale: 2 x 200 mg à 12 heures d'intervalle
- dermatomycose: 200 mg p.j. en 1 prise ou 400 mg p.j. en 2 prises, pendant 1 semaine
- onychomycose: 400 mg p.j. en 2 prises pendant 1 semaine, à renouveler 3 à 4 fois, avec un intervalle sans médicament de 3 semaines

ITRACONAZOL APOTEX (Apotex)

itraconazole			
gél.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,50 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,89 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,66 €

ITRACONAZOLE EG (Eurogenerics)

itraconazole			
gél.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,52 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,92 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,73 €

ITRACONAZOLE MYLAN (Mylan)

itraconazole			
gél.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,65 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	15,40 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	21,28 €

ITRACONAZOLE TEVA (Teva)

itraconazole			
gél.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,65 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,94 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,74 €

ITRACONAZOL SANDOZ (Sandoz)

itraconazole			
gél.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,65 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,94 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,74 €

SPORANOX (Janssen-Cilag)

itraconazole			
gél.			
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,94 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,74 €
sirop sol.			
150 ml 50 mg/5 ml	R/a!b!	⊖	51,02 €

SPORANOX (PI-Pharma)

itraconazole			
gél.			
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,74 €
(importation parallèle)			

Miconazole

<i>Posol.</i> candidose oropharyngée et intestinale: 250 mg p.j. en 4 prises
--

DAKTARIN (Janssen-Cilag)

miconazole gel oromuq. 40 g 20 mg/1 g	R/b O	8,02 €
---	-------	--------

Posaconazole**NOXAFIL (MSD)**

posaconazole compr. gastro-résist. 24 x 100 mg	R/a!b! O	806,51 €
sirop susp. 105 ml 200 mg/5 ml	R/a!b! O	698,32 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.] 1 x 300 mg/16,7 ml	U.H.	[412 €]

Voriconazole**VFEND (Pfizer) ▽**

voriconazole compr. pellic. 30 x 50 mg	R/a!b! ⊕	179,37 €
28 x 200 mg	R/a!b! ⊕	564,08 €
sirop susp. (pdr) 70 ml 200 mg/5 ml	R/a!b! ⊕	326,80 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.] 1 x 200 mg	U.H.	[71 €]

VORICONAZOLE ACCORD (Accord) ▽

voriconazole compr. pellic. 30 x 50 mg	R/a!b! ⊕	179,37 €
30 x 200 mg	R/a!b! ⊕	603,68 €

VORICONAZOLE MYLAN (Mylan) ▽

voriconazole compr. pellic. 30 x 50 mg	R/a!b! ⊕	179,37 €
30 x 200 mg	R/a!b! ⊕	603,68 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.] 1 x 200 mg	U.H.	[71 €]

VORICONAZOLE TEVA (Teva) ▽

voriconazole compr. pellic. 30 x 50 mg	R/a!b! ⊕	179,37 €
30 x 200 mg	R/a!b! ⊕	603,69 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.] 1 x 200 mg	U.H.	[71 €]

VORICONAZOL SANDOZ (Sandoz) ▽

voriconazole compr. pellic. 30 x 50 mg	R/a!b! ⊕	179,37 €
30 x 200 mg	R/a!b! ⊕	603,69 €
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.] 1 x 200 mg	U.H.	[71 €]

11.2.4. TERBINAFINE**Positionnement**

– Voir 11.2.

– La terbinafine par voie orale peut être indiquée dans certaines mycoses cutanées résistantes (pas celles provoquées par un *Candida*) nécessitant un traitement par voie systémique.

– Dans les onychomycoses, un traitement local est moins efficace qu'un

traitement systémique. La terbinafine par voie orale est le traitement le plus efficace pour les onychomycoses des pieds; l'administration continue de terbinafine donne de meilleurs résultats qu'un schéma intermittent. Une réponse cliniquement et cosmétiquement satisfaisante n'est observée que chez la moitié des patients traités. Pour les onychomycoses des ongles des mains, on optera pour un dérivé azolique (voir 11.2.3.).

Contre-indications

- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, rash.
- Élévation des enzymes hépatiques, atteintes hépatiques graves: rare.
- Réactions cutanées sévères allant de la pustulose exanthématique au syndrome de Stevens-Johnson: rare.
- Suspicion d'un risque d'agranulocytose.

Interactions

– La terbinafine est un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Posol.

- | |
|---|
| - mycose cutanée: 250 mg p.j. en 1 prise pendant 2 semaines |
| - onychomycose: 250 mg p.j. en 1 prise pendant au moins 6 à 12 semaines |

LAMISIL (Novartis Pharma) G₁D

terbinafine (chlorhydrate) compr. (séc.) 14 x 250 mg	R/b ⊕	20,56 €
56 x 250 mg	R/b ⊕	46,32 €

TERBINAFINE APOTEX (Apotex) G₁D

terbinafine (chlorhydrate) compr. (séc.) 14 x 250 mg	R/b ⊕	19,90 €
56 x 250 mg	R/b ⊕	39,40 €
98 x 250 mg	R/b ⊕	80,16 €

TERBINAFINE EG (Eurogenerics) G₁D

terbinafine (chlorhydrate) compr. (séc.) 14 x 250 mg	R/b ⊕	19,91 €
56 x 250 mg	R/b ⊕	46,31 €
98 x 250 mg	R/b ⊕	83,56 €

TERBINAFINE MYLAN (Mylan) G₁D

terbinafine (chlorhydrate) compr. (séc.) 14 x 250 mg	R/b ⊕	20,14 €
56 x 250 mg	R/b ⊕	46,32 €
98 x 250 mg	R/b ⊕	83,61 €

TERBINAFINE SANDOZ (Sandoz) G₁D

terbinafine (chlorhydrate) compr. (séc.) 14 x 250 mg	R/b ⊕	19,91 €
28 x 250 mg	R/b ⊕	29,04 €
56 x 250 mg	R/b ⊕	46,30 €
98 x 250 mg	R/b ⊕	83,42 €

11.3. Antiparasitaires

11.3.1. ANTHELMINTHIQUES

Indications (synthèse du RCP)

- Mébendazole
 - Infestations par les vers ronds, tels qu'*Ascaris lumbricoides* et *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* et *Trichuris trichiura*.
 - Le mébendazole n'est pas un premier choix dans les infestations à vers plats (*Taenia*).
- Niclosamide
 - Infestations intestinales par des vers plats du genre *Taenia*, dans lesquelles il est le premier choix; il n'est pas actif sur les vers ronds.
- Certains anthelminthiques nécessaires pour le traitement d'infections helminthiques tropicales (échinococcose, schistosomiase, strongyloïdose, filariose) ne sont pas commercialisés en Belgique.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.

Précautions particulières

- Mébendazole: en cas d'oxyurose (*Enterobius vermicularis*), le traitement médicamenteux ne détruit pas les œufs qui sont localisés en dehors du corps, p.ex. sous les ongles; il convient dès lors d'administrer encore 100 mg de mébendazole après deux semaines. En cas d'infestation récidivante, les personnes de l'entourage immédiat doivent aussi être traitées.
- Niclosamide: éviter la prise d'alcool pendant le traitement (risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux). Les comprimés doivent être dissous dans de l'eau ou être mâchés.

Mébendazole

Posol.

- *Enterobius vermicularis* (oxyurose): adulte et enfant à partir de 2 ans: 100 mg en une seule fois; à répéter après 2 semaines
- *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* et *Trichuris trichiura*: 200 mg p.j. en 2 prises pendant 3 jours

VERMOX (Johnson & Johnson Consumer)

mébendazole compr. (séc.) 6 x 100 mg	5,95 €
sirop susp. 30 ml 100 mg/5 ml	6,95 €

VERMOX (Impexco)

mébendazole compr. (séc.) 6 x 100 mg (importation parallèle)	5,95 €
---	--------

Niclosamide

Posol. *Taenia saginata*, *Taenia solium* et autres vers plats:

- adulte et enfant > 6 ans: 2 g en une seule fois
- enfant 2 à 6 ans: 1 g en une seule fois
- enfant < 2 ans: 500 mg en une seule fois

YOMESAN (Bayer)

niclosamide compr. sol. (séc.) 4 x 500 mg	6,29 €
---	--------

11.3.2. ANTIPALUDÉENS

Positionnement

- *Plasmodium falciparum* est le plus répandu et le plus pathogène. La résistance de *Plasmodium falciparum* à plusieurs antipaludéens continue d'augmenter.
- Les accès de paludisme provoqués par *Plasmodium non falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*) sont en général moins graves et ne requièrent généralement pas de prophylaxie médicamenteuse.
- *Plasmodium knowlesi* peut provoquer des accès graves. *P. knowlesi* reste sensible à la (hydroxy)chloroquine.
- En cas de fièvre supérieure à 38°C, il convient, même plusieurs mois après un séjour sous les tropiques, de penser à la malaria.
- Seules les grandes lignes de la prévention et du traitement du paludisme sont évoquées ici; la posologie pour le traitement n'est pas mentionnée. Pour un traitement, il faut d'abord s'adresser à un service spécialisé, p.ex. l'Institut de Médecine Tropicale ou les services de maladies infectieuses.

11.3.2.1. Prévention de la malaria

Positionnement

- Voir 11.3.2. et *Folia de mai 2017*.
- La prévention consiste d'abord à prendre des mesures visant à réduire ou à supprimer le contact avec les anophèles (moustiquaire, répulsifs après le coucher du soleil).
- Alors qu'en Afrique, la prévention médicamenteuse reste nécessaire dans

Tableau 11b. Médicaments utilisés dans la prévention de la malaria

	Durée de traitement	Carte OMS de la malaria ^a	Adulte	Enfant
Sulfate d'hydroxychloroquine	à partir d'une semaine avant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique	Zone B	400 mg par semaine en une prise (ou 200 mg par jour pendant 2 jours consécutifs par semaine pour une meilleure tolérance)	6,5 mg/kg par semaine en une prise
Association fixe atovaquone + proguanil	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 1 semaine après avoir quitté la région endémique ^b	Zone B, C	1 compr. par jour (au cours du repas)	par jour (au cours du repas): 5-8 kg: 1/2 compr. Junior 8-10 kg: 3/4 compr. Junior 11-20 kg: 1/4 compr. pour adulte ou 1 compr. Junior 21-30 kg: 1/2 compr. pour adulte ou 2 compr. Junior 31-40 kg: 3/4 compr. pour adulte ou 3 compr. Junior
Doxycycline	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique	Zone C	100 mg par jour en une prise (contre-indiqué le 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse; emploi pendant le 1^{er} trimestre seulement pour raison impérieuse)	< 8 ans: contre-indiqué ≥ 8 ans: 2 mg/kg (max. 100 mg) par jour en une prise
Méfloquine ^c	à partir de 3 semaines avant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique ^d	Zone C	250 mg par semaine en une prise	5 mg/kg par semaine en une prise (préparation magistrale à base de la spécialité Lariam®)

^a Voir carte de l'Organisation Mondiale de la Santé via <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/MalariaWorld2019.jpg>

^b Si la prise de l'association atovaquone + proguanil ne débute que durant le séjour dans une région où la malaria est endémique ou si la prise a été interrompue, il convient de continuer à la prendre jusqu'à 4 semaines (et non pas 7 jours) après avoir quitté la région endémique.

^c Depuis 2014, une «carte de surveillance du patient» doit être transmise à tout patient prenant de la méfloquine. Les coordonnées du médecin s'y retrouvent également, utiles en cas d'effets indésirables.

^d Cette recommandation a pour objectif de détecter les effets indésirables de la méfloquine et d'atteindre des taux plasmatiques suffisants. Si ce délai de 3 semaines n'est plus possible, le traitement doit quand même être débuté le plus rapidement possible. Au besoin, la méfloquine peut être prise à raison d'1 comprimé par jour pendant les deux jours précédant le départ, puis 1 comprimé par semaine.

les régions endémiques, en Asie et en Amérique latine, une prévention médicamenteuse n'est plus indiquée que dans des circonstances spécifiques.

– Prévention de la malaria: on utilise la (hydroxy)chloroquine, la méfloquine, la doxycycline (voir 11.1.3.) et l'association atovaquone + proguanil. La méfloquine est de moins en moins utilisée en raison de ses effets indésirables potentiellement graves. La chloroquine n'est plus disponible en Belgique; elle peut être remplacée par l'hydroxychloroquine.

– Le traitement prophylactique réduit très fortement le risque de malaria clinique par *P. falciparum*, mais n'offre pas de protection complète. La prophylaxie médicamenteuse ne prévient ni les infections ni les accès tardifs par *P. vivax* ou *P. ovale*.

Grossesse et allaitement

– Voir *Folia de mai* 2016.

– Pour la méfloquine et pour l'atovaquone + proguanil, les données n'indiquent pas un risque accru de malformations chez l'enfant.

– **La doxycycline est contre-indiquée pendant le 2^e et le 3^e trimestre de la grossesse (voir 11.1.3.);** l'utilisation pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse est acceptable en cas d'urgence ou en l'absence d'alternative.

– Le traitement de la malaria chez la femme enceinte nécessite une hospitalisation urgente.

11.3.2.1.1. Chloroquine et hydroxychloroquine

Positionnement

– Voir 11.3.2.1.

– La chloroquine (Nivaquine®) a été retirée du marché en Belgique en juillet 2016. Elle peut être remplacée par le sulfate d'hydroxychloroquine apparemment, à une dose de 2 x 200 mg en une prise à raison d'une fois par semaine (indication non mentionnée dans le RCP): voir 9.2.1.

11.3.2.1.2. Association atovaquone + proguanil

Positionnement

– Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.

– L'association atovaquone + proguanil peut être utilisée en prophylaxie partout, certainement dans les régions où règne une résistance à la chloroquine ou à la méfloquine.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux.

– Rash, perte de cheveux et ulcérations buccales: rare.

Grossesse et allaitement

– Voir 11.3.2.1.

Interactions

– Le proguanil est un substrat du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Administration et posologie

– Atovaquone + proguanil: à prendre avec de la nourriture pour obtenir une bonne absorption.

Posol. prévention de la malaria: voir Tableau 11b. dans 11.3.2.1.

ATOVAQUONE / PROGUANIL MYLAN

(Mylan) 0,10

atovaquone 250 mg proguanil, chlorhydrate 100 mg compr. pellic.		
12	R/	21,03 €
24	R/	41,24 €
48	R/	73,92 €

ATOVAQUONE / PROGUANIL TEVA (Teva) 0,10

atovaquone 62,5 mg proguanil, chlorhydrate 25 mg compr. pellic.		
12	R/	16,04 €
atovaquone 250 mg proguanil, chlorhydrate 100 mg compr. pellic.		
12	R/	25,72 €
24	R/	41,19 €

MALARONE (GSK) 0,10

atovaquone 62,5 mg proguanil, chlorhydrate 25 mg compr. pellic. Junior		
12	R/	18,48 €
atovaquone 250 mg proguanil, chlorhydrate 100 mg compr. pellic.		
12	R/	30,90 €

PROVAQUONEG (Eurogenerics) 0,10

atovaquone 250 mg proguanil, chlorhydrate 100 mg compr. pellic.		
12	R/	20,50 €
24	R/	41,00 €

11.3.2.1.3. Méfloquine

Positionnement

– Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.

– La méfloquine est de moins en moins utilisée en raison de ses effets indésirables potentiellement graves. Elle n'est recommandée pour la prophylaxie que dans les régions où règne une résistance à la chloroquine.

Contre-indications

– Epilepsie, troubles psychiques.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux, palpitations, céphalées, vertiges, acouphènes.
– Troubles psychiques (insomnie, cauchemars, anxiété allant jusqu'à de la confusion et des hallucinations). Pour les détecter, il est recommandé, particulièrement lors d'une première utilisation, de débiter la prise de méfloquine au moins 2 semaines avant le départ, de préférence 3 semaines.

Grossesse et allaitement

– Voir 11.3.2.1.

Précautions particulières

– Prudence en cas d'arythmies.
– Depuis 2014, une «carte de surveillance du patient» doit être transmise à tout patient prenant de la méfloquine. Les coordonnées du médecin traitant s'y retrouvent également, utiles en cas d'effets indésirables (voir <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Lariam%20patient%20FR.pdf>).

Posol. prévention de la malaria: voir Tableau 11b. dans 11.3.2.1.

LARIAM (Roche) ▽

méfloquine (chlorhydrate)
compr. (séc. en 4) R/ 34,74 €
8 x 250 mg

11.3.2.1.4. Doxycycline

Positionnement

– Voir 11.3.2. et 11.3.2.1.
– La doxycycline est parfois utilisée à titre prophylactique pour les longs voyages; la doxycycline est moins chère que les alternatives (atovaquone/proguanil et méfloquine). Les spécialités sont reprises au point 11.1.3.

Contre-indications

– Deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

Effets indésirables

– Voir 11.1.3. (entre autres phototoxicité).

Grossesse et allaitement

– Voir 11.1.3. et 11.3.2.1.

Posologie

– Voir Tableau 11b. dans 11.3.2.1.

11.3.2.2. Traitement de la malaria

Positionnement

– Voir 11.3.2. Pour tout traitement de la malaria, l'avis d'un service spécialisé est souhaitable, par exemple l'Institut

de Médecine Tropicale ou les services de maladies infectieuses.

– Pour le traitement de la malaria, on utilise les associations artéméther + luméfántrine ou pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine), ou atovaquone + proguanil (voir 11.3.2.1.1.) ou la quinine ou la (hydroxy)chloroquine (voir 11.3.2.1.2.). La méfloquine n'est plus utilisée dans le traitement de la malaria en raison des effets indésirables fréquents et de la résistance de *Plasmodium*.

– Les associations fixes artéméther + luméfántrine et pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine) constituent le traitement préférentiel dans le traitement du paludisme non compliqué par *Plasmodium falciparum*. Ces associations ne sont pas adaptées à la prévention du paludisme. L'association atovaquone + proguanil est une bonne alternative si les médicaments susmentionnés ne sont pas disponibles ou sont contre-indiqués.

– Le traitement du paludisme sévère est une urgence et nécessite un traitement en milieu hospitalier.

Contre-indications

– Voir 11.3.2.1.

– Artéméther + luméfántrine et pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine): facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

– Voir 11.3.2.1.

– Dérivés de l'artémisinine: troubles digestifs et neurologiques.

– **L'association artéméther + luméfántrine et surtout l'association pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine): allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.).

Grossesse et allaitement

– Voir 11.3.2.1.

Interactions

– Les associations artéméther + luméfántrine et pipéraquline + arténimol (syn. dihydroartémisinine): risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– La pipéraquline est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Associations

EURARTESIM (Sigma-tau) ▼ ▽

pipéraquline, tétraphosphate 320 mg artémimol 40 mg compr. pellic. (séc.) 12	R/	52,60 €
(pas pour la prévention)		

RIAMET (Novartis Pharma)

artémèther 20 mg luméfantrine 120 mg compr. 24	R/	38,05 €
(pas pour la prévention)		

11.3.3. AUTRES ANTIPROTOZOAIRES

11.3.3.1. Dérivés du nitro-imidazole

Positionnement

– Le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole sont surtout utilisés comme antiprotozoaires contre *Giardia intestinalis* (lamblia) et contre *Trichomonas vaginalis* (contre lequel le partenaire doit aussi être traité).

– Le métronidazole et le tinidazole sont actifs contre *Gardnerella vaginalis* dans la vaginose bactérienne (voir 6.1.2.).

– Le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole sont aussi utilisés comme antiprotozoaires, contre *Entamoeba histolytica* (traitement de courte durée en cas de dysenterie amibienne, traitement de plus longue durée en cas d'abcès amibien hépatique, toujours suivi d'un traitement par la paromomycine, un amoebicide de contact, voir 11.1.9.).

– Le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole sont aussi actifs contre les germes anaérobies stricts (y compris *Bacteroides fragilis*).

– Le métronidazole est également utilisé dans le traitement des formes moins graves de colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* [voir *Folia de février 2016*] et, en association avec un antibiotique et un inhibiteur de la sécrétion acide gastrique, pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* (voir 3.1.).

Effets indésirables

- Nausées, céphalées, vertiges.
- Goût métallique.
- Neuropathie périphérique après un usage prolongé: rare.

Interactions

- Effet de type disulfirame en cas d'association avec l'alcool.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Le métronidazole est un inhibiteur du CYP2C9 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Métronidazole

Posol. per os:

- trichomoniose: 2 g en une seule fois ou 500 mg à 1 g p.j. en 2 prises pendant 5 à 7 jours
- giardiase: 2 g p.j. en 1 prise pendant 3 jours ou 1 g p.j. en 2 prises pendant 7 à 10 jours
- germes anaérobies: 1,5 g p.j. en 3 prises pendant 7 jours
- vaginose bactérienne: 2 g en une seule fois, ou 1 g p.j. en 2 prises pendant 7 jours; femmes enceintes 3 x 250 mg par jour pendant 7 jours

FLAGYL (Sanofi Belgium)

métronidazole compr. pellic. 20 x 500 mg	R/b O	7,75 €
sol. perf. i.v. [sac] 1 x 500 mg/100 ml	U.H.	[3 €]
1 x 1,5 g/300 ml	U.H.	[6 €]

METRONIDAZOLE B. BRAUN (B. Braun)

métronidazole sol. perf. i.v. [flac.] 20 x 500 mg/100 ml	U.H.	[52 €]
--	------	--------

Ornidazole

Posol. per os:

- trichomoniose: 1,5 g en une seule fois
- giardiase: 1 g p.j. en 2 prises pendant 5 à 10 jours

TIBERAL (SERB)

ornidazole compr. pellic. 3 x 500 mg	R/b O	7,04 €
10 x 500 mg	R/b O	11,51 €
sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 1 x 1 g/6 ml	U.H.	[10 €]

Tinidazole

Posol.

- trichomoniose et giardiase: 2 g en une seule fois
- vaginite à gardnerella: 2 g p.j. en 1 prise pendant 1 ou 2 jours

FASIGYN (Pfizer)

tinidazole compr. pellic. 4 x 500 mg	R/b O	7,98 €
--	-------	--------

11.3.3.2. Atovaquone et pentamidine

Positionnement

– Ces médicaments sont utilisés dans la prévention (pentamidine en aérosol) et dans le traitement (atovaquone par voie orale et pentamidine en intraveineux ou intramusculaire) de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (appelé antérieurement *Pneumocystis carinii*) en cas de résistance ou de contre-indication au co-trimoxazole.

– L'atovaquone est utilisée en association au proguanil dans la prévention et le traitement du paludisme (voir 11.3.2.).

– L'atovaquone est parfois utilisée dans l'encéphalite toxoplasmique (*Toxoplasma gondii*) chez les patients infectés par le VIH.

– La pentamidine est utilisée dans certaines formes de maladie du sommeil et dans la leishmaniose.

Contre-indications

– Pentamidine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

– Atovaquone: nausées, rash.

– **Pentamidine: allongement de l'intervalle QT avec un risque de torsades de pointes** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.), pancréatite, hyperglycémie et hypoglycémie, néphrotoxicité, hypocalcémie.

Interactions

– Pentamidine

- Risque accru d'hypocalcémie en cas d'association au foscarnet.
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à

d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

PENTACARINAT (Sanofi Belgium)

pentamidine, iséthionate
sol. inj./perf./inhal. nébul. (pdr) i.m./i.v./inhal. [flac.]
5 x 300 mg R/a O 106,58 €

WELLVONE (GSK)

atovaquone
sirop susp.
226 ml 750 mg/5 ml R/ 352,88 €

11.3.3.3. Pyriméthamine

Positionnement

– La pyriméthamine associée à un sulfamidé, est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose symptomatique, également pendant la grossesse. L'administration d'acide folinique à raison de 15 mg par jour est recommandée pendant le traitement.

– La pyriméthamine n'a plus de place dans la prévention de la malaria.

Effets indésirables

– Dépression médullaire

DARAPRIM (GSK)

pyriméthamine
compr. (séc.)
30 x 25 mg R/ 4,46 €

11.4. Antiviraux

11.4.1. MÉDICAMENTS CONTRE LES VIRUS HERPÉTIQUES

Positionnement

– Voir Fiche de transparence «Prise en charge du zona» et Folia de septembre 2008.

– Aciclovir et valaciclovir

- L'aciclovir et sa prodrogue, le valaciclovir, sont actifs contre les virus herpès simplex de type I et II, et contre le virus varicella-zoster. Ils ont la même efficacité dans le traitement des affections provoquées par ces virus; le valaciclovir a une meilleure biodisponibilité.

- Dans l'herpès zoster (zona), ces médicaments n'ont pas d'effet sur la douleur pendant la phase éruptive, ni en cas d'administration dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions cutanées. L'administration dans les 72 heures a toutefois un effet limité sur la douleur des premières semaines qui suivent la disparition des lésions cutanées, et peut-être sur la durée de la névralgie postherpétique. Ce traitement est surtout recommandé chez les personnes âgées ainsi que chez les personnes immunodéprimées chez lesquelles l'aciclovir est souvent administré par voie intraveineuse.

- Un traitement systémique est indispensable en cas de zona ophtalmique.

- Un traitement systémique au moment de l'accès aigu d'herpès labial ou d'herpès génital n'a qu'un effet limité (sauf chez les personnes immunodéprimées), même lorsqu'il est instauré très tôt, et n'influence pas l'incidence des récurrences ultérieures. En cas d'herpès génital grave récidivant, on peut opter pour un traitement préventif chronique par voie orale (un minimum de 6 accès par an est requis pour obtenir un remboursement).

- Dans l'herpès labial, l'efficacité d'un traitement local (voir 15.1.4.) est encore plus limitée que celle d'un traitement oral. Dans l'herpès génital, un traitement local est à déconseiller.

- Dans la varicelle, ces médicaments ne sont utilisés qu'en cas de risque élevé de complications (encéphalite, pneumonie), c.-à-d. surtout chez les personnes immunodéprimées.

– Foscarnet, ganciclovir et valganciclovir: en raison de leur toxicité, ils sont

réservés au traitement des infections graves à cytomégalovirus (p.ex. lésion organique à cytomégalovirus) chez les patients immunodéprimés. Le cidofovir n'est utilisé que dans la rétinite à cytomégalovirus.

– Brivudine: proposée dans le traitement précoce du zona chez les patients immunocompétents; sa place en prévention des douleurs postherpétiques est incertaine [voir Folia de janvier 2012].

Effets indésirables

– Aciclovir, valaciclovir et brivudine

- Troubles gastro-intestinaux.
- Effets centraux (céphalées, confusion, convulsions, ...).
- Détérioration de la fonction rénale (importance d'une bonne hydratation).

- En cas d'administration intraveineuse: réactions au site d'injection pouvant être graves en cas d'extravasation.

– Foscarnet, ganciclovir et valganciclovir: effets indésirables graves, entre autres néphrotoxicité, troubles hématologiques; foscarnet: aussi hypocalcémie aiguë.

– Ganciclovir et valganciclovir: suspicion d'inhibition de la spermatogenèse.

Grossesse et allaitement

– Le ganciclovir et le valganciclovir sont déconseillés pendant la grossesse en raison d'un effet tératogène et d'une toxicité embryonnaire chez l'animal; les données chez l'homme ne sont pas claires. En ce qui concerne l'usage du ganciclovir ou du valganciclovir pour la prévention ou le traitement de l'infection fœtale par le cytomégalovirus (CMV), il n'existe pratiquement pas de données; cette indication ne figure pas dans le RCP.

Interactions

– Brivudine: augmentation de la toxicité des analogues de la pyrimidine tel le fluorouracil, pouvant aller jusqu'à des réactions fatales.

– Foscarnet: risque accru d'hypocalcémie en cas d'association à la pentamidine.

Aciclovir*Posol. per os:*

- accès aigu d'herpès simplex: 1 g p.j. en 5 prises pendant 5 jours ou plus
- herpès génital: traitement chronique préventif: 800 mg p.j. en 2 prises pendant 6 à 12 mois
- herpès zoster: 4 g p.j. en 5 prises pendant 1 semaine

ACICLOVIR APOTEX (Apotex)

aciclovir
compr. sol. (séc.)
35 x 800 mg R/a!b! ⊖ 20,83 €

ACICLOVIR EG (Eurogenerics)

aciclovir
compr.
25 x 200 mg R/a!b! ⊖ 11,96 €
compr. (séc.)
35 x 800 mg R/a!b! ⊖ 20,90 €

ACICLOVIR HOSPIRA (Hospira)

aciclovir (sodium)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
5 x 250 mg/10 ml U.H. [28 €]
5 x 500 mg/20 ml U.H. [56 €]
1 x 1 g/40 ml U.H. [22 €]

ACICLOVIR MYLAN (Mylan)

aciclovir
compr. (séc.)
25 x 200 mg R/a!b! ⊖ 11,97 €
35 x 800 mg R/a!b! ⊖ 21,65 €

ACICLOVIR SANDOZ (Sandoz)

aciclovir
compr.
25 x 200 mg R/a!b! ⊖ 11,96 €
35 x 800 mg R/a!b! ⊖ 20,90 €

ZOVIRAX (GSK)

aciclovir
compr.
25 x 200 mg R/a!b! ⊖ 12,40 €
35 x 800 mg R/a!b! ⊖ 21,84 €
sirop susp.
100 ml 400 mg/5 ml R/a!b! ⊖ 20,42 €
aciclovir (sodium)
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
5 x 250 mg U.H. [17 €]

Brivudine

Posol. herpès zoster: 125 mg p.j. en 1 prise pendant 1 semaine

ZERPEX (Menarini)

brivudine
compr.
7 x 125 mg R/ 91,14 €

ZONAVIR (Menarini)

brivudine
compr.
7 x 125 mg R/ 82,39 €

Foscarnet**FOSCAVIR (Clinigen) Ⓢ**

foscarnet, trisodium
sol. perf. i.v. [flac.]
250 ml 24 mg/1 ml U.H. [198 €]

Ganciclovir**CYMEVENE (Roche) Ⓢ**

ganciclovir (sodium)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 500 mg U.H. [25 €]

Valaciclovir*Posol.*

- accès aigu d'herpès simplex: 1 g p.j. en 2 prises pendant 5 à 10 jours
- herpès génital: traitement chronique préventif: 500 mg p.j. en 1 prise pendant 6 à 12 mois
- herpès zoster: 3 g p.j. en 3 prises pendant 1 semaine

VALACICLOVIR APOTEX (Apotex) Ⓢ

valaciclovir (chlorhydrate)
compr. pellic.
10 x 500 mg R/ 17,99 €
42 x 500 mg R/b! ⊖ 25,33 €

VALACICLOVIR SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

valaciclovir (chlorhydrate)
compr. pellic.
42 x 500 mg R/b! ⊖ 26,56 €

ZELITREX (GSK) Ⓢ

valaciclovir (chlorhydrate)
compr. pellic.
10 x 500 mg R/ 39,17 €
42 x 500 mg R/b! ⊖ 55,24 €

Valganciclovir**VALCYTE (Roche) Ⓢ**

valganciclovir (chlorhydrate)
compr. pellic.
60 x 450 mg R/a!b! ⊖ 597,99 €

VALGANCICLOVIR SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

valganciclovir (chlorhydrate)
compr. pellic.
90 x 450 mg R/a!b! ⊖ 871,04 €

11.4.2. MÉDICAMENTS CONTRE DES VIRUS RESPIRATOIRES**Positionnement**

– La place de l'oséltamivir dans la grippe saisonnière et dans les gripes pandémiques est très limitée [voir *Folia de juillet 2014*, *Folia de juillet 2015* et *Folia de juillet 2016*]. Il ne remplace en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à risque (voir 12.1.1.5.).

- L'oséltamivir est utilisé par voie orale dans le traitement de l'infection due aux virus influenza A et B. Le traitement permet de raccourcir les symptômes principaux de l'influenza de 1 jour tout au plus et ce chez les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Il n'est pas prouvé si l'oséltamivir a une influence sur les complications

et la mortalité dues à l'influenza et sur la propagation du virus.

- L'oséltamivir est aussi parfois utilisé dans la prévention de l'infection due aux virus influenza A et B: pour être efficace en prophylaxie, il doit être pris pendant toute la durée de contact avec un patient atteint par l'influenza. La faible dose utilisée en prophylaxie entraîne plus rapidement l'apparition d'une résistance; c'est pourquoi l'usage prophylactique doit être fortement restreint.

– Le palivizumab contient des anticorps monoclonaux contre le virus respiratoire syncytial (VRS). Il est utilisé dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures par ce virus, et ce chez les prématurés et les enfants de moins de 2 ans avec un risque élevé (détresse chronique en oxygène, cardiopathie congénitale grave), lors de la période à risque de VRS (première dose de préférence avant le mois de novembre, ensuite une fois par mois; maximum 5 doses).

Effets indésirables

– Oséltamivir: nausées, vomissements, douleurs abdominales, bronchite, insomnie, vertiges; rarement rash et réactions allergiques; chez les jeunes, des problèmes psychiques sont décrits.
– Palivizumab: fièvre, diarrhée, réactions au site d'injection, nervosité, rash; rarement: réactions allergiques.

Oséltamivir

TAMIFLU (Roche) 

oséltamivir (phosphate) gél.		
10 x 30 mg	R/	16,09 €
10 x 45 mg	R/	29,49 €
10 x 75 mg	R/	29,49 €

Posol.

– traitement: 150 mg p.j. en 2 prises pendant 5 jours
– prévention: 75 mg p.j. en 1 prise pendant 10 jours ou plus

Palivizumab

SYNAGIS (AbbVie)

palivizumab (biosynthétique) sol. inj. i.m. [flac.]		
1 x 50 mg/0,5 ml	U.H.	[505 €]
1 x 100 mg/1 ml	U.H.	[839 €]

11.4.3. ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH

Il s'agit d'inhibiteurs de la transcriptase inverse (inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs nucléotidiques et inhibiteurs non nucléosidiques), d'inhibiteurs de la protéase virale, d'inhibiteurs de fusion,

d'inhibiteurs d'entrée et d'inhibiteurs d'intégrase.

Positionnement

– Etant donné que le virus VIH devient rapidement résistant en cas de monothérapie, ces médicaments sont toujours débutés en association. Une observance rigoureuse du traitement est indispensable pour limiter l'apparition de résistances.

– Le traitement comprend généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur d'intégrase, ou parfois un inhibiteur de la protéase virale ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse comme alternative à l'inhibiteur d'intégrase (cART: *combination AntiRetroviral Therapy*). En cas de résistance, il convient de rechercher l'association optimale de plusieurs principes actifs. Un traitement adéquat permet de bloquer la réplication virale, de rétablir l'immunité, de diminuer fortement les infections opportunistes, d'offrir une meilleure espérance de vie et de diminuer fortement la transmission, mais il n'entraîne pas l'éradication du virus.

– Un traitement prophylactique est recommandé en cas d'exposition accidentelle au VIH (p.ex. piqûre accidentelle, rapport sexuel); il doit être adapté en fonction du risque de contamination. Le traitement prophylactique doit être instauré dans les 72 heures suivant l'exposition, en concertation avec un centre spécialisé [voir *Folia de septembre 2012*].

– Prévention de l'infection à VIH chez les personnes à haut risque d'infection à VIH: prise préventive d'inhibiteurs du VIH (en particulier Truvada®), la «prophylaxie pré-exposition (PrEP)» [voir *Folia d'août 2018*].

– Un certain nombre d'antirétroviraux est aussi utilisé dans des infections chroniques qui ne sont pas dues à des rétrovirus (telle l'hépatite B chronique, voir 11.4.4.).

– Les associations d'antiviraux permettant une seule prise journalière améliorent l'observance du traitement.

Grossesse et allaitement

– Le traitement des femmes enceintes infectées par le VIH diminue fortement le risque d'infection chez le fœtus.

– Il est déconseillé aux femmes infectées par le virus VIH d'allaiter en raison du risque de transmission du virus VIH, même lorsque la femme est sous traitement.

Interactions

– Des interactions importantes ont été décrites aussi bien entre les antirétroviraux qu'avec d'autres médicaments, entre autres les antagonistes de la vitamine K. Il est nécessaire de consulter des sources d'informations détaillées, voir p.ex. www.hiv-druginteractions.org et Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.

11.4.3.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

11.4.3.1.1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Il s'agit de l'abacavir (ABC), la didanosine (DDI), l'emtricitabine (FTC), l'entécavir, la lamivudine (3TC), la stavudine (D4T) et la zidovudine (AZT). Il n'existe plus de spécialité à base de didanosine ou de stavudine.

Positionnement

- Voir 11.4.3.
- Ces médicaments sont toujours utilisés en association; l'association de didanosine et de ténofovir, et l'association de stavudine et de zidovudine sont déconseillées.
- Etant donné les effets indésirables plus fréquents et plus graves de la stavudine par rapport aux autres médicaments contre le VIH, ses indications ont été limitées.
- La lamivudine est non seulement utilisée dans les infections par le VIH, mais aussi (sous un autre nom de spécialité) chez les patients atteints d'une hépatite B chronique active (voir 11.4.4.).
- L'entécavir est utilisé uniquement dans l'hépatite B chronique active (voir 11.4.4.).

Contre-indications

- Abacavir: insuffisance hépatique; porteurs de l'allèle HLA B5701.
- Zidovudine: neutropénie, anémie; nouveau-nés présentant une forme sévère d'hyperbilirubinémie ou une augmentation des transaminases.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires.
- Troubles métaboliques (hyperlipidémie, hyperuricémie).
- Hépatotoxicité, pancréatite.
- Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie).

- Rash.
- Neuropathie périphérique, surtout avec la didanosine et la stavudine.
- Abacavir: aussi réactions d'hypersensibilité graves (surtout chez les porteurs de l'allèle HLA B5701, voir *Folia de février* 2009).
- Didanosine, stavudine, zidovudine: aussi acidose lactique, lipodystrophie.

Abacavir

ZIAGEN (ViiV) ▽

abacavir (sulfate) compr. pellic. (séc.) 60 x 300 mg	R/a! ○	213,41 €
sirop sol. 240 ml 100 mg/5 ml	R/a! ○	69,60 €

Didanosine

La spécialité Videx® n'est plus commercialisée depuis mai 2018.

Emtricitabine

EMTRIVA (Gilead Sciences) ⚡

emtricitabine gél. 30 x 200 mg	R/a! ○	172,25 €
--------------------------------------	--------	----------

Lamivudine

EPIVIR (ViiV) ⚡

lamivudine compr. pellic. 60 x 150 mg	R/a! ⊖	66,41 €
30 x 300 mg	R/a! ⊖	66,41 €
sirop sol. 240 ml 50 mg/5 ml	R/a! ⊖	25,15 €

Zidovudine

RETROVIR (ViiV)

zidovudine gél. 100 x 100 mg	R/a! ○	110,13 €
40 x 250 mg	R/a! ○	110,13 €
sirop sol. 200 ml 50 mg/5 ml	R/a! ○	27,56 €
sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 5 x 200 mg/20 ml	R/a! ○	49,47 €

Associations de plusieurs inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

ABACAVIR / LAMIVUDINE MYLAN (Mylan) ▽ ⚡

abacavir (chlorhydrate) 600 mg lamivudine 300 mg compr. pellic. 30	R/a! ⊖	144,37 €
---	--------	----------

ABACAVIR / LAMIVUDIN SANDOZ (Sandoz) ▽ ⚡

abacavir (chlorhydrate) 600 mg lamivudine 300 mg compr. pellic. 30	R/a! ⊖	121,59 €
---	--------	----------

COMBIVIR (ViV) 

lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg
compr. pellic. (séc.)
60 R/a!  144,98 €

KIVEXA (ViV) 

abacavir (sulfate) 600 mg
lamivudine 300 mg
compr. pellic.
30 R/a!  159,05 €

LAMIVUDINE / ZIDOVDINE MYLAN (Mylan) 

lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg
compr. pellic. (séc.)
60 R/a!  135,48 €

TRIZIVIR (ViV) 

abacavir (sulfate) 300 mg
lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg
compr. pellic.
60 R/a!  452,48 €

11.4.3.1.2. Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse

Il s'agit du ténofovir disoproxil et du ténofovir alafénamide.

Positionnement

- Voir 11.4.3.
- Le ténofovir est toujours utilisé en association dans l'infection au VIH; l'association de didanosine et de ténofovir est déconseillée. Les associations fixes sont reprises en 11.4.3.1.4. et 11.4.3.6.
- Le ténofovir est aussi utilisé dans l'hépatite B chronique active (voir 11.4.4.): les spécialités à base de ténofovir disoproxil sont reprises ici; la spécialité à base de ténofovir alafénamide est reprise en 11.4.4.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), vertiges: fréquent.
- Néphrotoxicité (entre autres syndrome néphrotique, syndrome de Fanconi), sécrétion inappropriée d'ADH, acidose lactique et pancréatite: rare.
- Diminution de la densité osseuse.
- Le ténofovir alafénamide provoquerait moins de néphrotoxicité et de diminution de la densité osseuse que le ténofovir disoproxil.

Interactions

– Le ténofovir est un substrat de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*). En cas d'association du ténofovir alafénamide avec le ritonavir ou le cobicistat, la dose de ténofovir alafénamide doit être réduite de 25 à 10 mg par jour.

Ténofovir**TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN (Mylan) **

ténofovir, disoproxil
compr. pellic.
30 x 245 mg R/a!  144,16 €
(à l'indication infection par le VIH et hépatite B chronique dans le RCP)

VIREAD (Gilead Sciences) 

ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate)
compr. pellic.
30 x 245 mg R/a!  144,16 €
(à l'indication infection par le VIH et hépatite B chronique dans le RCP)

11.4.3.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Il s'agit de l'éfavirenz, de l'étravirine, de la névirapine et de la rilpivirine.

Positionnement

- Voir 11.4.3.
- Ces médicaments sont toujours utilisés en association.

Contre-indications

- Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Effets centraux: p.ex.céphalées, vertiges, sédation, insomnie, cauchemars et réactions psychotiques (surtout avec l'éfavirenz).
- Rash parfois grave (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles hématologiques.
- Hépatite, pancréatite.
- Troubles du métabolisme lipidique et glucidique.

Grossesse et allaitement

– L'éfavirenz est déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse en raison d'une suspicion d'un effet tératogène.

Interactions

- Avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des interactions importantes sont décrites: il est nécessaire de consulter des sources détaillées, voir p.ex.www.hiv-druginteractions.org et *Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*
- Névirapine: diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- L'éfavirenz est un substrat du CYP2B6, un inhibiteur du CYP2C9 et un inducteur du CYP2B6, CYP2C19 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– L'étravirine est un inducteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La névirapine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, et un inducteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Éfavirenz

EFAVIRENZ MYLAN (Mylan)

éfavirenz
compr. pellic.
30 x 600 mg R/a! ⊕ 83,96 €

STOCRIN (MSD)

éfavirenz
compr. pellic.
90 x 200 mg R/a! ⊕ 89,59 €
30 x 600 mg R/a! ⊕ 89,59 €

STOCRIN (PI-Pharma)

éfavirenz
compr. pellic.
30 x 600 mg R/a! ⊕ 89,59 €
(distribution parallèle)

Étravirine

INTELENCE (Janssen-Cilag)

étravirine
compr. disp. (séc.)
120 x 25 mg R/a! ○ 115,04 €
compr. disp.
60 x 200 mg R/a! ○ 432,43 €

Névirapine

NEVIRAPINE MYLAN (Mylan)

névirapine
compr. lib. prol.
30 x 400 mg R/a! ⊕ 97,86 €

NEVIRAPINE SANDOZ (Sandoz)

névirapine
compr. lib. prol.
30 x 400 mg R/a! ⊕ 82,95 €

VIRAMUNE (Boehringer Ingelheim)

névirapine
compr. (séc.)
60 x 200 mg R/a! ⊕ 107,51 €
compr. lib. prol.
30 x 400 mg R/a! ○ 107,51 €
sirop susp.
240 ml 50 mg/5 ml R/a! ⊕ 27,01 €

Rilpivirine

EDURANT (Janssen-Cilag) G₁⊕

rilpivirine (chlorhydrate)
compr. pellic.
30 x 25 mg R/a! ○ 257,29 €

11.4.3.1.4. Associations de plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse

ATRIPLA (Gilead Sciences) ▽ G₁⊕

éfavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate)
245 mg
compr. pellic.
30 R/a! ⊕ 324,77 €

DESCOVY (Gilead Sciences) ▼ G₁⊕

emtricitabine 200 mg
ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate)
10 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 544,81 €
emtricitabine 200 mg
ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate)
25 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 544,81 €

EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA (KRKA) ▽ G₁⊕

éfavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de succinate)
245 mg
compr. pellic.
30 R/a! ⊕ 324,77 €

EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN (Mylan) ▽ G₁⊕

éfavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de maléate)
245 mg
compr. pellic.
30 R/a! ⊕ 324,77 €
90 R/a! ⊕ 766,51 €

EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA (KRKA) ▽ G₁⊕

emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de succinate)
245 mg
compr. pellic.
30 R/a!b! ⊕ 186,94 €

EVIPLERA (Gilead Sciences) ▽ G₁⊕

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate)
245 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 785,26 €

ODEFSEY (Gilead Sciences) ▼ G₁⊕

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg
ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate)
25 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 798,68 €

TRUVADA (Gilead Sciences) ▽ G₁⊕

emtricitabine 200 mg
ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate)
245 mg
compr. pellic.
30 R/a!b! ⊕ 198,79 €

11.4.3.2. Inhibiteurs de la protéase virale

Il s'agit de l'atazanavir, du darunavir, du fosamprenavir (prodrogue de l'amprénavir), du lopinavir, du ritonavir, du saquinavir et du tipranavir. Le cobicistat n'exerce pas d'action antivirale; c'est un inhibiteur du CYP3A4 qui augmente la biodisponibilité de l'élvitégravir et du darunavir.

Positionnement

- Voir 11.4.3.
- Ces médicaments sont le plus souvent utilisés en association à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
- Le ritonavir n'est pas utilisé en monothérapie; vu qu'il entraîne une forte inhibition du CYP3A4, il est utilisé à faibles doses en association à d'autres inhibiteurs de la protéase virale pour augmenter leur concentration plasmatique; le lopinavir n'est disponible qu'en association fixe avec le ritonavir.

Contre-indications

- Atazanavir, darunavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir: insuffisance hépatique.
- Atazanavir, lopinavir et saquinavir: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

- Surtout pour l'atazanavir, le lopinavir et le saquinavir, **l'allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes** n'est pas à exclure (pour les facteurs de risques de torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.).
- Troubles gastro-intestinaux: fréquent.
- Effets indésirables métaboliques tels que hyperglycémie, dyslipidémie et lipodystrophie chez les patients traités par plusieurs antirétroviraux; les inhibiteurs de la protéase virale semblent surtout en cause.
- Atazanavir: augmentation de la bilirubine et des amylases, lithiase rénale.
- Darunavir: diarrhée, vomissements, rash.
- Fosamprenavir: rash, paresthésies buccales ou périorales.
- Lopinavir: vomissements, diarrhée.
- Ritonavir: paresthésies périorales et périphériques, diarrhée et altération du goût.
- Saquinavir: céphalées, diarrhée.
- Tipranavir: diarrhée, hépatotoxicité.

Interactions

- Avec les inhibiteurs de la protéase, des interactions importantes sont

décrites: il est nécessaire de consulter des sources détaillées, voir p.ex. www.hiv-druginteractions.org et Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3..

- Diminution ou augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Surtout avec l'atazanavir, le lopinavir, et le saquinavir: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A4 qui augmente la biodisponibilité de l'élvitégravir et du darunavir. Le cobicistat est de plus un inhibiteur du CYP2D6, un substrat du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- L'atazanavir et dans une moindre mesure aussi le saquinavir et le tipranavir: forte diminution de leurs concentrations plasmatiques en cas d'association à des médicaments qui augmentent le pH gastrique; un intervalle de quelques heures est indiqué en cas d'utilisation d'antiacides et l'utilisation concomitante d'IPP est déconseillée.
- Les inhibiteurs de la protéase virale sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4; le ritonavir est de plus un inhibiteur du CYP2D6, un inducteur du CYP2B6 et du CYP2C9, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp; le saquinavir est de plus un substrat et un inhibiteur de la P-gp; le tipranavir est de plus un inducteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Atazanavir

REYATAZ (Bristol-Myers Squibb)

atazanavir (sulfate)			
gél.			
60 x 150 mg	R/a!	O	402,47 €
60 x 200 mg	R/a!	O	402,47 €
30 x 300 mg	R/a!	O	402,47 €

Darunavir

PREZISTA (Janssen-Cilag)

darunavir (éthanolate)			
compr. pellic.			
480 x 75 mg	R/a!	O	729,98 €
240 x 150 mg	R/a!	O	729,98 €
60 x 600 mg	R/a!	O	729,98 €
30 x 800 mg	R/a!	O	457,21 €
sirop susp.			
200 ml 100 mg/1 ml	R/a!	O	409,66 €

Darunavir + cobicistat

REZOLSTA (Janssen-Cilag) ▼

darunavir (éthanolate) 800 mg
cobicistat 150 mg
compr. pellic.
30 R/a! ○ 443,77 €

Fosamprenavir

TELZIR (Viiv)

fosamprenavir (calcium)
compr. pellic.
60 x 700 mg R/a! ○ 364,75 €

Ritonavir

NORVIR (AbbVie)

ritonavir
compr. pellic.
90 x 100 mg R/a! ○ 61,97 €
susp. (pdr, sachet)
30 x 100 mg R/a! ○ 25,68 €

Saquinavir

INVIRASE (Roche)

saquinavir (mésilate)
gél.
120 x 500 mg R/a! ○ 258,86 €

Tipranavir

APTIVUS (Boehringer Ingelheim)

tipranavir
caps. molle
120 x 250 mg R/a! ○ 634,64 €

Associations d'inhibiteurs de la protéase virale

KALETRA (AbbVie)

lopinavir 200 mg
ritonavir 50 mg
compr. pellic.
120 R/a! ○ 318,46 €

lopinavir 400 mg/5 ml
ritonavir 100 mg/5 ml
sirop sol.
2 x 60 ml R/ 130,25 €
5 x 60 ml R/a! ○ 318,46 €

11.4.3.3. Inhibiteurs de fusion

Il s'agit de l'enfuvirtide.

Positionnement

– Voir 11.4.3.
– L'enfuvirtide est utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH en association à d'autres antirétroviraux en cas d'échec ou d'intolérance aux autres classes d'antirétroviraux. Il est administré par voie sous-cutanée.

Effets indésirables

– Réactions fréquentes au site d'injection.

FUZEON (Roche)

enfuvirtide
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [2x flac.]
60 x 108 mg + 1,1 ml solv.
U.H. [1.452 €]

11.4.3.4. Inhibiteurs d'entrée

Il s'agit du maraviroc qui inhibe l'entrée du virus dans la cellule par antagonisme du récepteur membranaire CCR-5.

Positionnement

– Voir 11.4.3.
– Le maraviroc est utilisé en association à d'autres antirétroviraux. Il convient d'évaluer auparavant le tropisme viral et de vérifier qu'il s'agit bien du VIH-1 à tropisme CCR5.

Contre-indications

– VIH-1 à tropisme CXCR4 ou virus à tropisme double/mixte.
– Allergie aux cacahuètes et au soja.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux.
– Asthénie, céphalées, fièvre, douleurs musculaires, paresthésies.
– Hépatotoxicité.
– Rash.

Interactions

– Le maraviroc est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir p.ex. www.hiv-druginteractions.org et *Tableau Ic.* et *Tableau Id.* dans *Intro.6.3.*).

CELENTRI (Viiv)

maraviroc
compr. pellic.
60 x 150 mg R/a! ○ 926,55 €
60 x 300 mg R/a! ○ 926,55 €

11.4.3.5. Inhibiteurs d'intégrase

Le dolutégravir, l'élvitégravir et le raltégravir sont des inhibiteurs de l'intégrase, une enzyme virale permettant l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN humain. L'élvitégravir n'est disponible que sous forme d'association fixe (voir 11.4.3.6.).

Positionnement

– Voir 11.4.3.
– Les inhibiteurs d'intégrase sont utilisés en association à d'autres antirétroviraux.

Effets indésirables

– Vertiges, fatigue, céphalées.
– Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques.
– Rash.

– Suspicion de troubles psychiques (insomnie, cauchemars, dépression).

Grossesse et allaitement

– Dolutégravir: suspicions récentes d'un **risque accru d'anomalies du tube neural**; l'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

Interactions

– Forte diminution de l'absorption du raltégravir et du dolutégravir par des préparations à base de magnésium, d'aluminium ou de fer; ne pas combiner avec la prise de ces produits. Si la combinaison est inévitable, prendre le raltégravir ou le dolutégravir 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides ou de fer.

– Diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir en cas d'association à la rifampicine, bien que le raltégravir ne soit pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.

– Augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir en cas d'association à des médicaments qui augmentent le pH gastrique.

– Augmentation de la concentration plasmatique de la metformine en cas d'association avec le dolutégravir.

– Le dolutégravir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Raltégravir

ISENTRESS (MSD)

raltégravir (potassium) compr. pellic.			
60 x 400 mg	R/a!	○	627,23 €
60 x 600 mg	R/a!	○	627,23 €

Dolutégravir

TIVICAY (ViiV) ▼

dolutégravir (sodium) compr. pellic.			
30 x 10 mg	R/a!	○	132,65 €
30 x 25 mg	R/a!	○	317,75 €
30 x 50 mg	R/a!	○	626,25 €

11.4.3.6. Associations de plusieurs classes d'antirétroviraux

L'elvitégravir et le bictégravir sont des inhibiteurs d'intégrase. Le cobicistat est un inhibiteur des CYP3A augmentant la biodisponibilité de l'elvitégravir.

Positionnement

– Voir 11.4.3.

– Ces associations fixes d'antirétroviraux sont proposées dans l'espoir d'améliorer l'observance du traitement.

Effets indésirables

– Ceux des différents constituants.

Interactions

– Celles des différents constituants.

– Le cobicistat est un inhibiteur du CYP2D6, un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– L'elvitégravir est un substrat du CYP3A4 et un inducteur du CYP2C9 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

– Le bictégravir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

BIKTARVY (Gilead Sciences) ▼ G₁!

bictégravir (sodium) 50 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 25 mg			
compr. pellic. 30	R/a!	○	907,70 €

GENVOYA (Gilead Sciences) ▼ G₁!

cobicistat 150 mg elvitégravir 150 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 10 mg			
compr. pellic. 30	R/a!	○	923,72 €

JULUCA (ViiV) ▼ G₁!

dolutégravir (sodium) 50 mg rilpivirine (chlorhydrate) 25 mg compr. pellic.			
30	R/a!	○	874,29 €

STRIBILD (Gilead Sciences) ▼ G₁!

cobicistat 150 mg elvitégravir 150 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg			
compr. pellic. 30	R/a!	○	971,27 €

SYM TUZA (Janssen-Cilag) ▼ G₁!

darunavir (éthanolate) 800 mg cobicistat 150 mg emtricitabine 200 mg ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate) 10 mg			
compr. pellic. 30	R/a!	○	907,70 €

TRIUMEQ (ViiV) ▼ ▼ G₁!

dolutégravir (sodium) 50 mg abacavir (sulfate) 600 mg lamivudine 300 mg compr. pellic.			
30	R/a!	○	907,70 €

11.4.4. MÉDICAMENTS DE L'HÉPATITE B CHRONIQUE

Positionnement

– Les interférons α -2a et α -2b et le peginterféron α -2a (voir 12.3.2.4.7.) sont utilisés entre autres dans le traitement de l'hépatite B chronique active.

– L'adéfovir dipivoxil est une prodrogue de l'adéfovir, un analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate. Il est utilisé exclusivement dans le traitement de l'hépatite B chronique active.

– L'entécavir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisé exclusivement dans l'hépatite B chronique active.

– La lamivudine, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, est utilisée chez les patients atteints d'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron). Elle est aussi utilisée à doses plus élevées dans les infections par le VIH (voir 11.4.3.1.1.).

– Le ténofovir, un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, est utilisé dans l'hépatite B chronique active (parfois en association à l'interféron) (la spécialité à base de ténofovir alafénamide est reprise ici, les spécialités à base de ténofovir disoproxil sont reprises en 11.4.3.1.2.). Le ténofovir est aussi utilisé dans l'infection au VIH (voir 11.4.3.1.2., 11.4.3.1.4. et 11.4.3.6.).

Effets indésirables

– Fatigue, troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash, augmentation des transaminases, exacerbation de l'hépatite (rare).

– Adéfovir dipivoxil: aussi pancréatite, troubles de la fonction rénale, tubulopathie rénale proximale (avec ostéomalacie et myopathie).

– Entécavir: aussi insomnie, acidose lactique (rare).

– Lamivudine: aussi troubles métaboliques (dyslipidémie, hyperuricémie), pancréatite, troubles hématologiques, acidose lactique (rare).

– Le ténofovir alafénamide exposerait moins à une néphrotoxicité et à une diminution de la densité osseuse que le ténofovir disoproxil.

Interactions

– Voir aussi www.hep-druginteraction-s.org

Adéfovir

HEPSERA (Gilead Sciences) 

adéfovir, dipivoxil
compr.
30 x 10 mg

R/a! ○ 228,86 €

Entécavir

BARACLUDE (Bristol-Myers Squibb) 

entécavir
compr. pellic.
30 x 0,5 mg R/a! ○ 411,74 €
30 x 1 mg R/a! ○ 511,09 €

Lamivudine

ZEFFIX (GSK) 

lamivudine
compr.
84 x 100 mg R/a! ⊖ 73,80 €
sirop sol.
240 ml 5 mg/1 ml R/a! ⊖ 18,12 €

Ténofovir

VEMLIDY (Gilead Sciences) ▼

ténofovir, alafénamide (sous forme de fumarate)
compr. pellic.
30 x 25 mg R/a! ○ 289,50 €

11.4.5. MÉDICAMENTS DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE

Positionnement

– Voir *Folia de septembre 2014*, *Folia de novembre 2017*, *Folia de septembre 2018* et *Folia de février 2019*.

– Le traitement dépend fortement du génotype du virus de l'hépatite C.

– Les peginterférons sous-cutanés α -2a et α -2b (voir 12.3.2.3.) peuvent faire partie du traitement antiviral.

– La ribavirine est utilisée par voie orale dans le traitement de l'hépatite C chronique toujours en association à d'autres antiviraux.

– Des antiviraux oraux à action directe tels que l'elbasvir, le glécaprévir, le grazoprévir, le lédirpasvir, le pibrentasvir, le sofosbuvir, le télaprévir, le velpatasvir et le voxilaprévir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du VHC. Il n'existe plus de spécialité à base de daclatasvir, de dasabuvir, d'ombitasvir, de paritaprévir et de siméprévir.

- Ils sont utilisés en association entre eux, ou en cas d'échec thérapeutique, en association avec d'autres antiviraux tels que le peginterféron et la ribavirine.

- Les études sur les antiviraux oraux à action directe montrent globalement après une durée de traitement de 8 à 12 semaines un taux très élevé d'éradication virale (> 90%), et ce avec une administration par voie orale et un faible risque d'effets indésirables (surtout fatigue, insomnie, céphalées et troubles digestifs) et d'interactions. Les incertitudes concernant leur effet sur les complications de l'hépatite C et leur inno-

cuité à long terme, ainsi que le coût très élevé restent des obstacles importants.

- Le ritonavir n'est pas actif contre le VHC, il était utilisé à faibles doses pour augmenter la concentration plasmatique du paritaprèvir, un antiviral qui a été retiré du marché en août 2018.

Contre-indications

– Elbasvir + grazoprèvir: insuffisance hépatique, utilisation simultanée d'inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Glécaprèvir + pibrentasvir: insuffisance hépatique, utilisation concomitante de atazanavir, atorvastatine, dabigatran, simvastatine, médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les contraceptifs estroprogestatifs, et d'inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A4.

– Ribavirine: **grossesse et allaitement**, cardiopathie sévère, hémoglobinopathies.

– Velpatasvir + sofosbuvir: utilisation simultanée d'inducteurs puissants de la P-gp et d'isoenzymes CYP (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprèvir: utilisation simultanée d'inducteurs puissants de la P-gp et d'isoenzymes CYP (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Utilisation concomitante de rosuvastatine, dabigatran, éthinylestradiol (contraceptifs oraux combinés ou anneau vaginal).

Effets indésirables

– Fatigue, céphalées, insomnie, troubles gastro-intestinaux.

– Réactivation possible de l'hépatite B chronique chez les patients atteints d'hépatite B chronique + infectés également par le virus de l'hépatite C [voir *Folia de mars 2017*].

– Elbasvir + grazoprèvir: aussi élévation tardive des enzymes hépatiques.

– Ribavirine: aussi anémie, effets tératogènes et mutagènes.

– Siméprèvir: aussi rash, photosensibilité, dyspnée et élévation de la bilirubine.

– Sofosbuvir et lédipasvir + sofosbuvir: aussi élévation de la lipasémie, hypertension artérielle, myalgies, neutropénie, troubles de l'humeur, atteintes cutanées.

– Velpatasvir + sofosbuvir: aussi éruptions cutanées et troubles de l'humeur.

– Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprèvir: aussi myalgies, augmentation de la bilirubine totale.

Grossesse et allaitement

– **La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse en raison d'une tératogénicité chez l'animal.**

Interactions

– Voir aussi www.hep-druginteractions.org. En raison des nombreuses interactions possibles, il est souhaitable de réduire autant que possible la comédication pendant la période du traitement antiviral.

– Influence imprévisible sur l'effet des antagonistes de la vitamine K.

– Daclatasvir + sofosbuvir, lédipasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + velpatasvir et sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprèvir: risque accru de bradycardie sévère et de bloc auriculo-ventriculaire en cas d'association à l'amiodarone.

– Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– L'elbasvir et le grazoprèvir sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le glécaprèvir et le pibrentasvir sont des substrats de CYP3A4 et des substrats et inhibiteurs de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le lédipasvir et le sofosbuvir sont des substrats de la P-gp; le lédipasvir est aussi un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le velpatasvir est un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le voxilaprèvir est un substrat de CYP3A4, et un substrat et inhibiteur de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). Le voxilaprèvir augmente l'exposition au fumarate de ténofovir disoproxil (anti-VIH) lorsque celui-ci est associé à un booster pharmacocinétique (cobicistat).

Daclatasvir

La spécialité Daklinza® n'est plus commercialisée depuis décembre 2018.

Dasabuvir

La spécialité Exviera® n'est plus commercialisée depuis juillet 2018.

RibavirineCOPEGUS (Roche) ribavirine
compr. pellic.
168 x 200 mg
56 x 400 mgR/b! Q 301,69 €
R/b! Q 204,46 €**Lédipasvir + sofosbuvir**HARVONI (Gilead Sciences) ▼ lédipasvir 90 mg
sofosbuvir 400 mg
compr. pellic.
28

U.H. [12.720 €]

Siméprévir

La spécialité Olysio® n'est plus commercialisée depuis avril 2018.

SofosbuvirSOVALDI (Gilead Sciences) ▼ sofosbuvir
compr. pellic.
28 x 400 mg

U.H. [8.480 €]

Sofosbuvir + velpatasvirEPCLUSA (Gilead Sciences) ▼ sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
compr. pellic.
28

U.H. [8.480 €]

Elbasvir + grazoprévir

ZEPATIER (MSD) ▼

elbasvir 50 mg
grazoprévir 100 mg
compr. pellic.
28

U.H. [7.420 €]

Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir

La spécialité Viekirax® n'est plus commercialisée depuis juillet 2018.

Glécaprévir + pibrentasvir

MAVIRET (AbbVie) ▼

glécaprévir 100 mg
pibrentasvir 40 mg
compr. pellic.
84

U.H. [15.900 €]

Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévirVOSEVI (Gilead Sciences) ▼ sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
voxilaprévir 100 mg
compr. pellic.
28

U.H. [12.720 €]

12. Immunité

- 12.1. Vaccins
- 12.2. Immunoglobulines
- 12.3. Immunomodulateurs
- 12.4. Allergie

12.1. Vaccins

Positionnement

– Les vaccins sont utilisés pour obtenir une immunisation active: le contact avec l'antigène présent dans le vaccin entraîne généralement une réponse immunitaire humorale (évaluée par la mesure du taux d'anticorps) et une réponse immunitaire cellulaire (difficile à évaluer). L'antigène administré est un agent pathogène vivant atténué (virus ou bactérie), un organisme tué (inactivé) ou des constituants de celui-ci (p.ex. des extraits d'antigènes), un antigène biosynthétique ou une exotoxine inactivée (anatoxine). Des adjuvants sont parfois ajoutés dans le but d'augmenter la réponse immunitaire.

– La durée de l'immunité après administration d'un vaccin est variable; le degré de protection ne peut être que partiellement évalué par la détermination du taux d'anticorps.

– Le calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*) est une recommandation du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) belge, sur base d'arguments médicaux et épidémiologiques, voir le «Calendrier vaccinal de base recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé» (via www.health.belgium.be/fr/conseil-supérieur-de-la-santé > Sujet > vaccination). Les avis du Conseil Supérieur de la Santé à propos des différents vaccins sont mentionnés dans le Répertoire de façon condensée. Le positionnement du CBIP s'écarte parfois légèrement des recommandations du CSS en raison de l'aspect prix et du faible niveau de preuves.

- La seule vaccination légalement obligatoire en Belgique est la primovaccination contre la polio.
 - L'Organisation Mondiale de la Santé vise l'élimination de la rougeole et de la rubéole en Europe. L'objectif est d'enrayer la circulation des virus responsables de la rougeole et de la rubéole par une vaccination généralisée et un taux de vaccination élevé de la population pendant plusieurs années. Tant que les virus naturels seront en circulation, une réinfection peut néanmoins survenir, suite à une vaccination incomplète, l'échec du vaccin ou la diminution de l'immunité, et ce à un âge où ces affections virales peuvent être beaucoup plus graves.
- En ce qui concerne les vaccinations en vue de voyages lointains, tout renseignement pratique peut être obtenu auprès de l'Institut de Médecine Tropicale (www.itg.be, cliquer sur «Médecine des Voyages» ou directement sur www.medecinedesvoyages.be).
- Remboursement et distribution des vaccins.

- Les vaccins administrés aux nourrissons, aux enfants et aux adolescents dans le cadre de la vaccination de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*) sont distribués gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles et par la Communauté flamande, à l'exception du vaccin contre le rotavirus. Un certain nombre de vaccins sont également mis gratuitement à disposition pour les vaccinations de rattrapage chez les enfants et adolescents. Plus de détails sur <https://www.e-vax.be> > «FAQ: Indication pour le bon usage des vaccins gratuits FWB» (Fédération Wallonie-Bruxelles) et sur www.zorg-en-gezondheid.be/infectieziekten-en-vaccinaties > correct gebruik van de gratis vaccins (Communauté flamande).
- Un certain nombre de vaccins sont distribués gratuitement par les mêmes circuits pour la vaccination de certains groupes cibles d'adultes: voir *Tableau 12b. dans 12.1.* Ainsi, le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche est gratuite pour les femmes enceintes.

- Certains vaccins sont entièrement remboursés par l'Agence fédérale des risques professionnels dans les professions à risque (voir www.fedris.be; terme de recherche: «remboursement des vaccins»).
 - Pour plusieurs vaccins, l'INAMI intervient en partie dans certains groupes (cliquer '!' au niveau des modalités de remboursement sur notre site Web).
 - La plupart des vaccins utilisés dans le cadre de la médecine des voyages ne sont pas remboursés.
 - Le vaccin contre la fièvre jaune ne peut être administré que par des médecins affiliés à un centre agréé (voir www.itg.be/F/conseils-de-voyages).
- Plusieurs organisations en Belgique publient des avis et des informations utiles sur les vaccinations.
- Le Conseil Supérieur de la Santé: www.health.belgium.be/fr/conseil-superieur-de-la-sante > Domaines > Vaccination.
 - L'Institut de Médecine Tropicale, avec entre autres des recommandations en matière de vaccinations pour les voyageurs: www.medecinedesvoyages.be
 - Le programme de vaccination en Fédération Wallonie-Bruxelles: pour les vaccinateurs <https://www.e-vax.be>; pour le public www.vaccination-info.be
 - La *Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid*: pour les vaccinateurs: www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinaties et www.vaccinet.be; pour le public: www.laatjevaccineren.be

Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (voir la rubrique «Précautions particulières»).
- **Pour la vaccination par des vaccins vivants:**
- **grossesse** (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»);
 - déficience immunitaire (entre autres hypo- ou agammaglobulinémie, leucémie ou lymphome) ou immunosuppression (entre autres traitement par des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes à doses élevées, des antitumoraux ou en cas de radiothérapie étendue), les patients infectés par le VIH avec un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/μl ou atteints du SIDA. Voir aussi l'avis du Conseil Supérieur de la Santé «Vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques» (CSS 8561, via www.health.belgium.be/fr/brochure-vaccination-denfants-et-dadultes-immunodeficients-et-malades-chroniques-juillet-2012-css).

Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et érythème ou induration au site d'injection pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques allant jusqu'à l'anaphylaxie.

Grossesse et allaitement

- **Les vaccins vivants sont en principe contre-indiqués pendant la grossesse, et il est aussi préférable de ne pas débiter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle ou la fièvre jaune.** Pour aucun vaccin, il n'existe à l'heure actuelle, de preuve d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire (même pour les vaccins vivants). C'est pourquoi, lorsque le risque d'infection est très élevé et que l'infection comporte des risques importants pour la mère et/ou pour l'enfant, la vaccination peut être quand même envisagée (p.ex. contre la fièvre jaune lors d'un séjour dans une zone endémique voir *Folia d'août 2009*).
- Deux vaccinations sont spécifiquement recommandées pendant la grossesse:
- la vaccination contre l'influenza chez les femmes qui sont au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse au moment de la saison grippale (voir 12.1.1.5. et *Folia de novembre 2013*);
 - la vaccination contre la coqueluche à chaque grossesse chez toutes les femmes entre la 24^e et la 32^e semaine de la grossesse [voir 12.1.2.3. et *Folia d'octobre 2017*].
- L'allaitement ne pose pas de problème pour la vaccination, à l'exception du vaccin contre la fièvre jaune (voir 12.1.1.12.).

Interactions

- Différents vaccins peuvent être administrés simultanément, mais généralement en des sites d'injection distincts. Si l'administration ne se fait pas simultanément, pour les vaccins vivants, un intervalle d'au moins 4 semaines doit être respecté entre deux administrations (selon les experts, il est préférable de ne pas administrer

le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin oreillons-rougeole-rubéole en même temps, mais plutôt en respectant toujours un intervalle d'au moins 4 semaines).

- Lorsque des immunoglobulines ont été administrées au cours des trois derniers mois, l'efficacité de la vaccination par un vaccin vivant peut être amoindrie, et il peut alors être préférable de reporter la vaccination ou de revacciner plus tard.
- L'administration de vaccins vivants chez des patients sous immunosuppresseurs (entre autres corticostéroïdes) entraîne une diminution de la réponse immunitaire, et la possibilité d'infections pouvant être fatales (voir la rubrique «Contre-indications»).

Précautions particulières

- Comme la plupart des vaccins perdent de leur immunogénicité en cas de congélation ou de conservation à une température supérieure à 12° C, il est conseillé de conserver les vaccins entre 2 et 8° C. Cela vaut d'autant plus pour les vaccins vivants, pour lesquels le délai après la mise en solution du produit lyophilisé doit être le plus court possible.
- En cas de maladie aiguë ou d'épisode fébrile (> 38,5° C), la vaccination est généralement postposée, même s'il n'est pas prouvé qu'il existe un risque supplémentaire.
- Allergie et vaccinations
 - Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cellules d'œufs de poulet embryonnés peuvent contenir des protéines d'œuf de poulet. La plupart des personnes allergiques aux œufs peuvent quand même être vaccinées de manière sûre par ces vaccins étant donné les très faibles quantités de protéines présentes dans les vaccins; chez les personnes ayant déjà présenté des réactions aux œufs potentiellement fatales, et chez les asthmatiques qui sont allergiques aux protéines d'œuf de poulet, il est recommandé d'effectuer la vaccination en milieu hospitalier. Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cultures de fibroblastes de poulet (p.ex. les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) contiennent des quantités négligeables de protéines d'œuf de poulet, ne provoquant pas de réactions anaphylactiques; c'est pourquoi la présence de protéines d'œuf de poulet n'est pas mentionnée au niveau de ces vaccins.
 - De nombreux vaccins contiennent des traces d'antibiotiques (gentamicine, kanamycine, néomycine, polymyxine B ou streptomycine); certains vaccins contiennent aussi de la gélatine ou de la levure, ou du latex au niveau du protecteur d'aiguille ou du piston. Un antécédent de réaction anaphylactique à un de ces constituants constitue une contre-indication.
 - Certains additifs tels que les adjuvants et l'aluminium peuvent parfois entraîner des réactions locales sévères, mais il ne s'agit pas de réactions allergiques.
 - Une constitution atopique ne constitue pas en elle-même une contre-indication à la vaccination, sauf si une réaction anaphylactique est survenue lors de l'administration antérieure du vaccin ou d'un des composants du vaccin. Il est toutefois préférable que les patients présentant une constitution atopique restent sous surveillance dans les heures suivant la vaccination. Une solution injectable d'adrénaline doit toujours être à disposition, certainement lorsqu'une réaction anormale s'est produite au cours d'une administration antérieure.
 - Concernant la prévention et la prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants et des adultes, voir «*Traitement des réactions anaphylactiques*» (dans *Intro.7.3., Folia d'avril 2013 et Folia d'avril 2014*) et l'avis du Conseil Supérieur de la Santé «Prévention et prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants» (CSS 8802, via www.health.belgium.be/fr/avis-8802-prevention-et-prise-en-charge-du-choc-anaphylactique-apres-vaccination-des-enfants).
- Vaccination chez les patients présentant une déficience immunitaire ou une immunosuppression
 - Voir avis du Conseil Supérieur de la Santé 8561 «Vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques» via <https://www.health.belgium.be/fr/brochure-vaccination-denfants-et-dadultes-immunodeficients-et-malades-chroniques-juillet-2012-css>
 - L'administration de vaccins vivants est contre-indiquée (voir la rubrique «Contre-indications»). En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur.
 - L'administration de vaccins non vivants est sûre mais la réponse immunitaire peut être moindre.

Tableau 12a. Calendrier vaccinal de base des nourrissons, des enfants et des adolescents (situation au 1^{er} janvier 2019)

Âge	Mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande ¹	Mis à disposition gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles ²
8 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 1 ^e dose pneumocoque: 1 ^e dose	Hexyon® (Imovax polio ^{®3}) Synflorix®
12 semaines	rotavirus: 1 ^e dose polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 2 ^e dose	Hexyon® /
16 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 3 ^e dose pneumocoque: 2 ^e dose éventuellement rotavirus 3 ^e dose, selon le vaccin utilisé	Hexyon® (Imovax polio ^{®3}) Synflorix® /
12 mois	rougeole, oreillons, rubéole: 1 ^e dose pneumocoque: 3 ^e dose	M.M.R. VaxPro® Synflorix®
15 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 4 ^e dose meningocoque du serogroupe C: 1 seule dose	Hexyon® (Imovax polio ^{®3}) NeisVac-C®
5 à 7 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche: rappel	Tetravac® (1 ^e primaire) M.M.R. VaxPro® (5 ^e primaire) Gardasil 9® (1 ^e secondaire)
10 à 14 ans ⁴	rougeole, oreillons, rubéole: 2 ^e dose jeunes filles: papillomavirus humain (2 doses)	Tetravac® (1 ^e primaire) M.M.R. VaxPro® (6 ^e primaire) Cervarix® (2 ^e secondaire)
14 à 16 ans	diphtérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>)	Boostrix® (4 ^e secondaire)

¹ Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet (www.vaccinnet.be). En cas de problèmes: e-mail: vaccinnet@zorg-en-gezondheid.be. Il est obligatoire d'enregistrer toutes les vaccinations sur Vaccinnet.

² Vaccins à commander en ligne via <https://www.e-vax.be>; en cas de problème: e-mail: support@e-vax.be ou vaccination@one.be

³ Imovax Polio® (vaccin uniquement contre la polio); seulement pour la primovaccination des enfants qui n'ont pas été vaccinés avec le vaccin recommandé dans le calendrier vaccinal de base. Depuis le 1^{er} septembre 2015, Imovax Polio® n'est plus mis à disposition gratuitement en Fédération Wallonie-Bruxelles.

⁴ Pour les jeunes âgés de 11 à 15 ans, non vaccinés contre l'hépatite B étant nourrisson, le vaccin Engerix-B20® est disponible en Fédération Wallonie-Bruxelles et en Communauté flamande; le schéma consiste en 2 doses (*voir 12.1.1.7.*).

Tableau 12b. Vaccinations de rappel chez les adultes (vaccins mis gratuitement à disposition par les communautés, situation au 1^{er} janvier 2019)

	Communauté flamande: groupes cibles	Fédération Wallonie-Bruxelles: groupes cibles
Boostrix® (Fédération Wallonie-Bruxelles) / Triaxis® (Communauté flamande) (diphtérie – tétanos – coqueluche)	Adultes (tous les 10 ans) Femmes enceintes (entre la semaine 24 et 32) (<i>voir 12.1.2.3.</i>) Vaccination cocoon (<i>voir 12.1.2.3.</i>) Personnes travaillant avec des petits enfants	Femmes enceintes (entre la semaine 24 et 32) (<i>voir 12.1.2.3.</i>)
Imovax Polio® (polio)	Demandeurs d'asile provenant de certains pays où circule le virus de la polio-myxite voir www.fg.be/F/Article/vaccin-supplementaire-polio	/
Vaccin contre l'influenza	Résidents d'établissements de soins agréés (p.ex. maisons de repos et de soins)	/

¹ Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet (www.vaccinnet.be). En cas de problème: e-mail: vaccinnet@soins-et-sante.be L'enregistrement de chaque vaccination sur Vaccinnet est obligatoire.

² Vaccins à commander de préférence via <https://www.e-vax.be>; en cas de problème: e-mail à support@e-vax.be ou vaccination@one.be

- Pour la vaccination des patients traités par des immunomodulateurs, il est préférable de demander l'avis d'un spécialiste.
- Il n'existe aucune preuve d'une relation causale entre la vaccination et l'apparition d'une sclérose en plaques. Les données actuelles ne montrent pas non plus d'effet de la vaccination sur la survenue d'une nouvelle poussée, sauf avec le vaccin contre la fièvre jaune chez des patients atteints d'une sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions chez lesquels le risque de déclencher une poussée doit être mis en balance avec le risque de fièvre jaune.
- Il n'existe aucun argument scientifique concernant un lien entre la vaccination et l'autisme.

Administration et posologie

- Le schéma d'administration pour les vaccinations de base chez les nourrissons, enfants et adolescents, est repris dans Tableau 12a.
- En cas de vaccination incomplète, des vaccinations de rattrapage sont généralement possibles et souhaitables; voir la fiche «Vaccination de rattrapage» du Conseil Supérieur de la Santé, via www.health.belgium.be/fr/vaccination-de-rattrapage-2013
- Site d'injection
 - Les vaccins injectables sont en principe injectés par voie intramusculaire; certains vaccins peuvent aussi être administrés par voie sous-cutanée; le vaccin contre la tuberculose est administré par voie intradermique. Les vaccins qui contiennent de l'aluminium ou certains autres adjuvants ne peuvent en principe pas être administrés par voie sous-cutanée.
 - Chez les patients avec un risque de saignement (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par des anticoagulants), l'administration par voie intramusculaire est souvent évitée (risque d'hématome), et les vaccins sont souvent administrés par voie sous-cutanée. Le risque d'hématome est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge ≥ 23 ou diamètre $\leq 0,6$ mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).
 - L'injection intramusculaire chez les enfants de moins d'un an se fait de préférence au niveau de la face antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes, elle se fait de préférence dans le haut du bras (muscle deltoïde).
 - L'injection sous-cutanée chez les enfants de moins d'un an se fait habituellement au niveau de la cuisse. Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes, elle se fait de préférence au niveau de la face dorsale du bras, en particulier dans la région tricipitale.
 - L'administration intravasculaire doit absolument être évitée.

12.1.1. VACCINS ANTIVIRAUX

Les vaccins antiviraux sont constitués de virus vivants moins virulents (atténués), de virus inactivés, d'antigènes extraits de virus ou obtenus par génie génétique.

12.1.1.1. Vaccin contre la poliomyélite

Le vaccin injectable contient des antigènes de 3 types de poliovirus inactivés (type 1, 2 et 3).

Positionnement

- Voir 12.1. et *Folia de mai 2018* («Voyages et vaccinations»).
- La vaccination contre la poliomyélite avant l'âge de 18 mois est la seule vaccination obligatoire en Belgique.
- Une vaccination de rappel après l'âge de 16 ans (unique) est recommandée

lors de voyages dans des régions à risque (Afrique, Asie).

- Chez une personne qui entreprend un voyage de plus de 4 semaines vers un pays où le poliovirus vivant circule, une vaccination de rappel avec une dose du vaccin (même si une vaccination de rappel a été effectuée auparavant) est obligatoire : pour la liste actuelle des pays concernés, voir www.itg.be/F/Article/vaccin-supplementaire-polio. Cette vaccination de rappel doit être effectuée entre les 4 semaines et 12 mois avant de quitter ces pays [voir aussi *Folia de mai 2017*].

– Chez les personnes qui arrivent en Belgique d'un pays où le poliovirus vivant circule (voir plus haut), il faut contrôler s'ils ont reçu une vaccination complémentaire avant d'avoir quitté le pays. Si ce n'est pas le cas, une vaccination complémentaire contre la polio doit être administrée le plus rapidement

possible. Si la vaccination de base n'a pas été faite ou si le statut vaccinal n'est pas connu, une vaccination de base complète est instaurée le plus rapidement possible.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre la poliomyélite.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la poliomyélite fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Primovaccination des enfants (en utilisant le vaccin hexavalent, à partir de l'âge de 8 semaines) et vaccination de rappel: voir Tableau 12a. dans 12.1.

– En cas de primovaccination par le vaccin contre la polio uniquement (à partir de l'âge de 8 semaines): trois doses au total; les deux premières doses avec un intervalle de 8 semaines pendant la première année de vie, la troisième dose dans la deuxième année de vie (avant l'âge de 18 mois), au moins 6 mois après la deuxième dose.

– Une injection de rappel est indiquée à l'âge de 5 à 7 ans.

– Vaccination contre la poliomyélite chez les adolescents et les adultes (ayant récemment émigré d'une région à risque ou voyageant vers des zones à risques): en cas de vaccination antérieure complète, une vaccination de rappel (éventuellement par un vaccin combiné) à partir de l'âge de 16 ans offre une protection à vie. Si la vaccination de base n'a pas été faite ou si le statut vaccinal n'est pas connu, le schéma complet doit être effectué [voir Folia de mai 2014].

IMOVAX POLIO (Sanofi Belgium)

virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
 susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 9,65 €
 (contient: néomycine, polymyxine B et streptomycine)

12.1.1.2. Vaccin contre la rougeole

Vaccin à base de virus vivants atténués. Le vaccin protégeant uniquement contre la rougeole n'est plus commercialisé en Belgique. Le vaccin combiné contre la

rougeole, les oreillons et la rubéole est repris en 12.1.3.1.

Positionnement

– Voir 12.1. et Folia de mai 2018 («Voyages et vaccinations»).

– La vaccination contre la rougeole a pour objectif de réduire les complications graves liées à la rougeole telles que l'encéphalite (1 cas sur 1.000) et les surinfections bactériennes (otite, pneumonie).

– L'âge recommandé pour la première vaccination est de 12 mois; une deuxième dose est recommandée entre l'âge de 10 et 13 ans.

– Parfois, des enfants âgés de 6 à 12 mois sont déjà vaccinés «provisoirement»; c'est le cas lors d'une épidémie de rougeole, chez des enfants qui vivent en institution ou qui ont un risque élevé de contamination (p.ex. en cas de voyage dans un pays où la rougeole est endémique) ou de complications (p.ex. chez des enfants atteints de mucoviscidose, maladies cardiaques). Chez ces enfants, une vaccination complète doit encore être effectuée à partir de l'âge de 12 mois (voir rubrique «Administration et posologie»).

– Chez plus de 90% des enfants vaccinés, la séroconversion est obtenue par la vaccination de base complète.

– Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

– Pour enrayer les épidémies de rougeole, il faut atteindre un taux de vaccination très élevé (> 95%) pour les deux doses de la vaccination de base.

– Il est recommandé de vacciner contre la rougeole (2 doses avec un intervalle de 4 à 8 semaines) les personnes nées après 1970 qui n'ont jamais eu la rougeole et qui ne sont pas vaccinées contre la rougeole.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre la rougeole.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la rougeole fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

– Chez les personnes non vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle.

Contre-indications

– Voir 12.1. (vaccin vivant).

– Tuberculose active non traitée (risque d'exacerbation).

Effets indésirables

- Réactions locales, telle une sensation de brûlure au site d'injection, surtout en cas d'administration sous-cutanée.
- Fièvre, parfois élevée, après 5 à 10 jours.
- Exanthème et/ou douleurs articulaires après 5 à 10 jours.
- Thrombopénie et purpura: très rare.
- Le test tuberculinique peut être atténué ou négativé jusqu'à six semaines après la vaccination.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Il faut être attentif au fait qu'une fièvre peut apparaître tardivement.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Lorsqu'un enfant est «provisoirement» vacciné avant l'âge recommandé de 12 mois, une injection doit à nouveau être administrée à l'âge de 12 mois (au moins un mois après la vaccination «provisoire») et une troisième dose est administrée vers l'âge de 10 à 13 ans.
- Vaccination des adultes qui n'ont jamais eu la rougeole et qui ne sont pas vaccinés contre la rougeole: 2 doses à 4 à 8 semaines d'intervalle.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur.

12.1.1.3. Vaccin contre les oreillons

Vaccin à base de virus vivants atténués. Le vaccin protégeant uniquement contre les oreillons n'est plus commercialisé en Belgique. Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est repris en 12.1.3.1.

Positionnement

- Voir 12.1. et *Folia de septembre 2012.*
- La vaccination contre les oreillons a pour objectif d'éviter des complications telles que la pancréatite, la méningite, la surdité (parfois définitive), l'orchite postpubertaire (avec un faible risque de stérilité définitive) et l'ovarite.

- Chez plus de 80 à 90% des enfants vaccinés, la séroconversion est obtenue par la vaccination de base complète. L'affinité des anticorps générés n'est pas aussi élevée pour toutes les souches du virus des oreillons, et la protection diminue légèrement au fil des années.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.
- La vaccination après un contact avec le virus naturel des oreillons n'offre pas de protection supplémentaire.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre les oreillons.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre les oreillons fait partie du calendrier vaccinal de base (*voir Tableau 12a. dans 12.1.*).

Contre-indications

- Voir 12.1. (vaccin vivant).

Effets indésirables

- Réactions locales fréquentes, telle une sensation de brûlure au site d'injection.
- Fièvre.
- Inflammation des parotides.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Il faut être attentif au fait qu'une fièvre peut apparaître tardivement.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Vaccination de l'adulte si indication: 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur.

12.1.1.4. Vaccin contre la rubéole

Vaccin à base de virus vivants atténués. Le vaccin protégeant uniquement contre la rubéole n'est plus commercialisé en Belgique. Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est repris en 12.1.3.1.

Positionnement

- Voir 12.1.
- La vaccination contre la rubéole a pour objectif de prévenir les malformations congénitales et les retards de développement survenant chez des enfants nés de mères infectées au cours des trois premiers mois de la grossesse (syndrome de rubéole congénitale).
- La détermination systématique du taux d'anticorps ne se justifie que chez les femmes susceptibles de tomber enceintes. La vaccination est recommandée chez les femmes souhaitant une grossesse et qui n'ont pas été vaccinées et n'ont pas d'anticorps contre la rubéole. La vaccination contre la rubéole est aussi recommandée immédiatement après l'accouchement chez les femmes ne possédant pas d'anticorps contre la rubéole.
- Chez plus de 90% des enfants vaccinés, la séroconversion est obtenue par la vaccination de base complète.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rubéole.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rubéole fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).
- La vaccination est recommandée chez les adultes n'ayant pas été vaccinés pendant l'enfance, certainement chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'anticorps contre la rubéole. L'anamnèse relative à une éventuelle rubéole antérieure ne suffit pas.

Contre-indications

- Voir 12.1. (vaccin vivant).
- **Grossesse.**

Effets indésirables

- Réactions locales, telle une sensation de brûlure au site d'injection.
- Fièvre après 5 à 10 jours, parfois fièvre élevée.
- Exanthème et/ou douleurs articulaires après 5 à 10 jours.
- Adénopathie (rare).
- Thrombopénie et purpura: très rare.

Grossesse et allaitement

- **La grossesse est une contre-indication; en outre, il est préférable de ne pas débiter une grossesse dans les 4 semaines qui suivent la vaccination (voir 12.1.).**

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Il faut être attentif au fait qu'une fièvre peut apparaître tardivement.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants: voir Tableau 12a. dans 12.1.
- Vaccination de l'adulte si indication: 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur.

12.1.1.5. Vaccin contre l'influenza

Pour la saison 2018 - 2019, seuls des vaccins antigrippaux tétravalents sont disponibles, c'est-à-dire avec 2 composantes du virus de l'influenza A et 2 composantes du virus de l'influenza B. Ce sont tous des vaccins injectables «inactivés».

Les vaccins contre l'influenza contiennent les deux glycoprotéines membranaires des virus influenza A et influenza B: l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Chez l'homme, on connaît pour l'influenza A trois sous-types principaux de l'antigène H (H₁, H₂ et H₃) et deux sous-types de l'antigène N (N₁ et N₂). Les variations subies par les antigènes H et/ou N sont radicales (*shift*), ou plus fréquemment, mineures (*drift*).

La composition des vaccins est adaptée chaque année conformément aux prescriptions de l'Organisation Mondiale de la Santé. La liste des vaccins adaptés à la prochaine saison hivernale est publiée chaque année dans les Folia d'août.

Positionnement

- Voir 12.1. et l'article annuel sur l'influenza dans les Folia d'août.
- Chez les patients avec une affection sous-jacente grave et les immunodéprimés, on admet que le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre l'influenza est favorable. La place de la vaccination contre l'influenza dans beaucoup d'autres groupes, p.ex. chez les personnes en bonne santé entre 50 et 65 ans ou les personnes obèses, n'est pas claire. C'est ce qui explique aussi les divergences entre les recommandations provenant de différentes instances.
- Vacciné ou non, une bonne hygiène de base des mains, de l'éternuement

et de la toux reste importante pour limiter la propagation du virus de l'influenza.

– La détermination des groupes à risque, comme stipulé dans l'avis du Conseil Supérieur de la Santé, se fait surtout sur base d'un consensus.

– La question de savoir dans quelle mesure la vaccination du personnel de santé a un impact sur la morbidité et la mortalité liées à la grippe chez les patients vulnérables nécessite des recherches plus approfondies [voir *Folia augustus 2017*].

– Les différentes méthodes de préparation utilisées n'entraînent pas de différences cliniquement significatives entre les vaccins.

– L'INAMI prévoit un remboursement des vaccins contre la grippe pour certains groupes de patients (p.ex. les personnes de plus de 50 ans, les personnes atteintes d'une affection cardiaque ou rénale chronique). Pour obtenir le remboursement, la mention «Tiers payant applicable» doit figurer sur la prescription. Si le médecin indique sur l'ordonnance «vaccin antigrippal» au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien détermine lequel des vaccins disponibles est délivré.

– La disponibilité de l'oséltamivir (voir 11.4.2.) ne change rien aux recommandations concernant la vaccination.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention de l'influenza, surtout chez les personnes qui ont un risque accru de complications liées à l'influenza.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

Le Conseil Supérieur de la Santé a défini des groupes à risque pour la grippe saisonnière, et ce selon un ordre de priorité dans le cas où une pénurie du vaccin contre l'influenza surviendrait. Il s'agit des groupes suivants.

– Groupe 1: personnes avec un risque accru de complications en cas de grippe, c.-à-d.

- toutes les femmes enceintes, quel que soit leur stade de grossesse;
- les patients à partir de l'âge de 6 mois atteints d'une affection chronique sous-jacente (même stabilisée) pulmonaire, cardiaque, hépatique ou rénale, d'une maladie métabolique ou neuromusculaire, de troubles de l'immunité (naturels ou induits) ou avec un IMC > 35;
- les personnes à partir de 65 ans;
- les personnes vivant en institution;
- les enfants de 6 mois à 18 ans sous traitement chronique par l'acide acétylsalicylique.

– Groupe 2: les personnes actives dans le secteur des soins de santé.

– Groupe 3: toutes les personnes vivant sous le même toit que

- les personnes à risque du groupe 1;
- les enfants de moins de 6 mois.

– Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination aussi chez toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans, même si elles ne présentent pas d'affection à risque, surtout si elles fument, consomment de l'alcool de façon excessive ou sont obèses.

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Fièvre, céphalées, myalgies.

– Réactions allergiques telles que urticaire, rash.

– Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.

Interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1. et *Folia de novembre 2013 et août 2018*.

– La vaccination contre l'influenza est recommandée explicitement par le Conseil Supérieur de la Santé pour toutes les femmes qui sont enceintes au moment de la saison grippale.

– L'ampleur des bénéfices pour la santé de la vaccination chez la femme enceinte en bonne santé est incertaine. Les données disponibles ne montrent aucun risque de la vaccination pour l'enfant à naître. L'expérience de la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes au cours du premier trimestre est moindre que chez les femmes au cours des deuxième et troisième trimestres.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Le vaccin (une seule dose) est en principe administré avant la période épidémique (c.-à-d. en octobre ou novembre).

– Les vaccins contre l'influenza sont de préférence administrés par voie intramusculaire; pour Influvac tetra® et Vaxigrip tetra®, l'administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients avec une tendance accrue aux saignements (voir 12.1.).

– Chez les enfants de moins de 6 mois, la vaccination contre l'influenza n'est pas recommandée en raison de la faible

réponse immunitaire. Ils peuvent être partiellement protégés en vaccinant la mère pendant la grossesse (voir la rubrique «Grossesse et allaitement»).

– Ce n'est que chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant jamais été vaccinés auparavant et chez lesquels la vaccination est indiquée (voir la rubrique «Positionnement»), que deux administrations à au moins un mois d'intervalle sont recommandées (la deuxième administration de préférence avant décembre).

– En ce qui concerne l'âge à partir duquel le vaccin contre l'influenza peut être utilisé, il existe des différences selon les RCP: α -RIX-Tetra® et Vaxigrip tetra® à partir de l'âge de 6 mois; Influvac Tetra® à partir de 18 ans (aucune donnée chez l'enfant et l'adolescent).

12.1.1.5.1. Vaccins hiver 2018-2019

Voir Folia d'août 2018

α -RIX-TETRA 2018-2019 (GSK) ▼

virus influenza (inactivés, tétravalent)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/cst! O 12,74 €
(contient: gentamicine et protéines d'œuf de poulet)

INFLUVAC TETRA 2018-2019 (Mylan EPD) ▼

virus influenza (inactivés, tétravalent)
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/cst! O 12,74 €
10 x 0,5 ml R/ 77,83 €
(contient: gentamicine et protéines d'œuf de poulet)

VAXIGRIP TETRA 2018-2019 (Sanofi Belgium) ▼

virus influenza (inactivés, tétravalent)
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/cst! O 12,74 €
(contient: néomycine et protéines d'œuf de poulet)

12.1.1.6. Vaccin contre l'hépatite A

Le vaccin contre l'hépatite A est constitué de virus inactivés.

Le vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A est discuté en 12.1.3.2.

Positionnement

– Voir 12.1. et Folia de mai 2018 («Voyages et vaccinations»).

– Etant donné qu'on ne dispose plus en Belgique d'immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite A, la vaccination est proposée aux personnes non vaccinées dans les deux semaines après un contact à risque. Le vaccin entraîne très rapidement la production d'anticorps et le temps d'incubation de l'hépatite A est assez long. Pour cette indication, il vaut mieux ne pas utiliser

de vaccin combiné (trop faiblement dosé).

– Chez les personnes nées avant 1960, il est recommandé de déterminer le taux d'anticorps contre le virus de l'hépatite A avant de vacciner; en présence d'anticorps, il est en effet inutile de vacciner.

– Le risque de contamination est élevé dans certains groupes professionnels telles les personnes exposées aux eaux usées et aux fèces, chez les toxicomanes et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

– Le vaccin contre l'hépatite A est remboursé par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection [voir www.fedris.be, terme de recherche: «remboursement des vaccins»].

– L'immunité acquise après l'administration de deux doses du vaccin monovalent persiste fort probablement à vie.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre l'hépatite A.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination dans les groupes suivants.

- Voyageurs vers des régions endémiques.
- Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.
- Candidats à une greffe hépatique.
- Patients atteints d'une affection hépatique chronique (notamment les patients atteints d'hépatite B ou d'hépatite C).
- Patients hémophiles.
- Personnes en contact avec un patient atteint d'hépatite A.
- Personnel et résidents d'institutions pour personnes atteintes d'un retard mental.
- Enfants et adolescents d'immigrés qui partent dans leur pays d'origine [voir Folia d'avril 2009].
- Personnes actives dans la chaîne alimentaire.
- Personnes en contact étroit avec un enfant adopté récemment provenant d'un pays avec une prévalence élevée d'hépatite A.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Deux injections, avec un intervalle de 6 à 12 mois (Havrix®), de 6 à 18 mois (Vaqta®) ou de 6 à 36 mois (Avastim®). En principe, un schéma non terminé ne doit pas être redémarré. Même si plusieurs années se sont écoulées depuis la première dose, une personne immunocompétente peut entretemps être considérée comme protégée, et la deuxième dose suffit pour compléter le schéma de vaccination et obtenir une protection à vie.

– Pour les voyageurs, la première injection doit se faire en principe au moins deux semaines avant le départ, mais la vaccination juste avant le départ reste justifiée, le schéma étant alors complété ultérieurement.

– Les vaccins contre l'hépatite A sont administrés de préférence par voie intramusculaire; une administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients avec un risque accru de saignement (voir 12.1.).

AVAXIM (Sanofi Belgium)

virus de l'hépatite A (inactivés)
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 160 U/0,5 ml R/ 43,31 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; à partir de l'âge de 16 ans; contient: aluminium et néomycine)

HAVRIX (GSK)

virus de l'hépatite A (inactivés)
susp. inj. i.m./s.c. Junior [ser. préremplie]
1 x 720 U.Elisa/0,5 ml R/ 30,04 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 1.440 U.Elisa/1 ml R/ 45,66 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; 720 U: à partir de l'âge d'un an et jusqu'à 15 ans; 1.140 U: à partir de l'âge de 16 ans; contient: aluminium et néomycine)

HAVRIX (Impexco)

virus de l'hépatite A (inactivés)
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 1.440 U.Elisa/1 ml R/ 45,66 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; à partir de l'âge de 16 ans; contient: aluminium et néomycine; importation parallèle)

VAQTA (MSD)

virus de l'hépatite A (inactivés)
susp. inj. i.m./s.c. Junior [ser. préremplie]
1 x 25 U/0,5 ml R/ 30,04 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 50 U/1 ml R/ 45,66 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; 25 U: à partir de l'âge d'un an et jusqu'à 17 ans; 50 U: à partir de l'âge de 18 ans; contient: aluminium, latex et néomycine)

12.1.1.7. Vaccin contre l'hépatite B

Ce vaccin est constitué de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs), obtenu par génie génétique.

Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est discuté en 12.1.3.2.

Positionnement

– Voir 12.1. et *Folia de mai 2018* («Voyages et vaccinations»).

– Chez les enfants et les adolescents qui ont été correctement vaccinés, plus de 95% répondent bien au vaccin, et un contrôle du taux d'anticorps ou une vaccination de rappel ne sont dès lors pas recommandés.

– Chez la plupart des adultes, on admet qu'il existe une protection à vie contre la maladie et le portage chronique après une vaccination complète (3 doses suivant le schéma).

– Chez l'adulte à risque élevé, un contrôle du taux d'anticorps (anti-HBs) peut être envisagé 1 à 3 mois après la primovaccination. Si le taux d'anticorps est inférieur à 10 UI/litre, une revaccination est recommandée, soit en démarrant un schéma complètement nouveau, soit avec un schéma de 2 doses en même temps (bras gauche et droit) et deux mois plus tard encore 2 doses en même temps (bras gauche et droit).

– Le vaccin est remboursé par l'INAMI dans certaines tranches d'âge et certains groupes à risque, et par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection [voir www.fedris.be; terme de recherche: «remboursement des vaccins»].

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre l'hépatite B.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre l'hépatite B fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

– La vaccination est également recommandée dans les groupes suivants.

- Nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs (voir la rubrique «Administration et posologie»).
- Partenaire, membre de la famille ou cohabitant d'un patient porteur de l'antigène HBs.
- Professions médicales (y compris les étudiants).
- Patients hémophiles.
- Patients atteints de troubles hépatiques chroniques (entre autres patients atteints d'hépatite C).
- Patients en hémodialyse et patients atteints d'une insuffisance rénale chronique candidats à une dialyse rénale.
- Patients dans le cadre d'une greffe d'organe, de moelle osseuse ou de cellules souches (vaccination avant la transplantation).

- Patients qui doivent recevoir prochainement des transfusions sanguines massives.
- Patients souffrant d'une thalassémie majeure.
- Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.
- Personnes ayant plusieurs partenaires sexuels.
- Prostitué(e)s.
- Toxicomanes.
- Patients atteints d'une infection sexuellement transmissible, p.ex. certains patients infectés par le VIH.
- Jeunes de 13 à 18 ans inclus pas encore vaccinés.
- Personnes ayant un retard mental profond.
- Voyageurs vers des pays où l'hépatite B est modérément à très endémique, en fonction du risque.
- Patients diabétiques de type 1 ou de type 2 jusqu'à l'âge de 60 ans.

Contre-indications, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Effets indésirables

- Réactions locales: fréquent.
- Symptômes généraux tels que fièvre (rare); apnée chez les enfants prématurés (rare).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs, il convient d'administrer dans les 12 heures suivant la naissance, une dose du vaccin pédiatrique ainsi qu'une dose d'immunoglobulines contre l'hépatite B (voir 12.2.2.) en des sites distincts; à l'âge de 8 semaines, le schéma de primovaccination classique des nourrissons sera débuté.
- Primovaccination si pas de vaccination chez le nourrisson:
 - enfants jusque 10 ans: 3 doses de la forme pédiatrique (schéma 0-1-6 mois);
 - jeunes adolescents (10 à 15 ans): 2 doses du vaccin pour adulte (schéma 0-6 mois);
 - adultes: 3 doses du vaccin pour adultes (schéma 0-1-6 mois).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, on utilise des doses plus élevées d'antigène HBs (Hbvaxpro® 40 µg: schéma 0-1-6 mois; Engerix-B® 2 x 20 µg: schéma 0-1-2-6

mois), ou bien le vaccin Fendrix® (20 µg: schéma 0-1-2-6 mois).

– Les vaccins contre l'hépatite B sont administrés de préférence par voie intramusculaire; pour Engerix-B® et Hbvaxpro®, une administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients avec un risque accru de saignement (voir 12.1.).

ENGERIX-B (GSK)

virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
susp. inj. i.m./s.c. Junior [ser. préremplie]
1 x 10 µg/0,5 ml R/b! ○ 17,20 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 20 µg/1 ml R/b! ○ 26,68 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; contient: aluminium et levure)

FENDRIX (GSK)

virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 20 µg/0,5 ml R/b! ○ 54,39 €
(contient: adjuvant, aluminium et levure)

HBVAXPRO (MSD)

virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
susp. inj. i.m./s.c. [flac.]
1 x 40 µg/1 ml R/b! ○ 61,75 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 10 µg/1 ml R/b! ○ 22,04 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; contient: aluminium, latex et levure)

12.1.1.8. Vaccin contre la rage

Vaccin à base du virus inactivé.

Positionnement

- Voir 12.1. et *Folia de mai 2018* («Voyages et vaccinations»).
- Il est essentiel de soigner la plaie rapidement et soigneusement avec du savon et de bien rincer.
- La rage symptomatique est toujours mortelle.
- La vaccination préventive contre la rage («Rabiës PrEP») est recommandée uniquement chez certains voyageurs dans des circonstances à risque et dans des groupes de professionnels spécifiques [voir www.itg.be/F/conseils-de-voyages/rage, *Folia de mai 2018* et www.health.belgium.be/fr/avis-8818-vaccination-rage-adultes]. La PrEP offre une protection partielle; cependant, en cas de risque potentiel, une «prophylaxie post-exposition» doit encore toujours être administrée qui nécessite moins de doses de vaccin et donne une réponse plus rapide; l'administration d'immunoglobulines n'est pas nécessaire dans ce cas.
- L'Institut de Médecine Tropicale (IMT) est le centre d'expertise pour la rage en Belgique, et est compétent pour la «prophylaxie post-exposition» contre la

rage («Rabiës PEP») chez les personnes qui ont été potentiellement exposées au virus de la rage, par exemple après une morsure d'animal lors d'un voyage. Pour plus d'informations, voir www.itg.be/F/conseils-de-voyages/rage et *Folia de mai 2018*.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre la rage.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– A titre préventif chez les personnes professionnellement exposées au virus, et chez certains voyageurs dans des régions à risque où l'accès aux soins de santé est limité.
– Morsure ou égratignure suspecte (prophylaxie post-exposition).

Contre-indications

– Voir 12.1.
– Etant donné que la rage est une maladie mortelle, il n'existe aucune contre-indication pour une prophylaxie contre la rage lors d'une exposition à risque élevé ou pour une prophylaxie post-exposition chez un nourrisson, une femme enceinte ou une personne immunodéprimée.

Effets indésirables

– Réactions locales, telles que érythème, douleur, œdème et induration au site d'injection.
– Fièvre, céphalées.

Grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.
– Schéma de vaccination préventive («Rabiës PrEP»): 2 injections i.m. en 7 jours (schéma jour 0-7, donc 2 injections au total). Un schéma intradermique est à présent également proposé (non mentionné dans le RCP), avec un dixième de la dose (2 x 0,1 ml à 2 sites différents le jour 0 et le jour 7, donc 4 injections au total).

RABIPUR (GSK)

virus de la rage (inactivés)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + ser. préremplie]
2,5 UI + 1 ml solv. R/b O 56,08 €
(contient: néomycine et protéines d'œuf de poulet)

VACCIN RABIQUE MERIEUX HDCV

(Sanofi Belgium)

virus de la rage (inactivés)
susp. inj. (pdr + solv.) i.m.
[flac. + ser. préremplie]
2,5 UI + 1 ml solv. R/b O 39,12 €
(contient: néomycine)

12.1.1.9. Vaccin contre la varicelle et vaccin contre le zona

Vaccins à base de virus vivants atténués.

Positionnement

– Voir 12.1.

– Vaccination contre la varicelle [voir *Folia d'avril 2018*]

- Il n'est pas recommandé de vacciner systématiquement contre la varicelle.
 - La vaccination est recommandée dans certains groupes à risque pour protéger la personne vaccinée elle-même contre une forme grave de varicelle, par exemple les enfants, les adolescents ou les adultes n'ayant pas encore fait la varicelle et chez qui un traitement immunosuppresseur ou une transplantation d'organe par exemple est planifié.
 - La vaccination peut également être utile pour protéger d'autres personnes vulnérables, par exemple en vaccinant les personnes non immunes travaillant dans le secteur de soins de santé ou en contact étroit avec des patients immunodéprimés.
 - La vaccination contre la varicelle reste utile dans les 3 jours suivant un contact avec une personne infectée.
- La vaccination contre le zona (herpès zoster) [voir la Fiche de Transparence «Zona», *Folia de novembre 2014 et Folia d'avril 2018*].

- La vaccination contre le zona a un effet préventif modeste: dans les premières années qui suivent la vaccination, la vaccination diminue environ de moitié le risque de zona et de névralgie post-herpétique, mais vu la faible incidence de ces affections, le bénéfice en chiffres absolus est limité.
- Compte tenu de l'efficacité modeste du vaccin, de la période de protection relativement courte (max. 8 ans) et du coût élevé, il est difficile de définir un groupe cible pour lequel la vaccination doit être encouragée.
- Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, la morbidité due au zona et à la névralgie post-herpétique est plus importante, mais l'efficacité du vaccin est mal documentée, et en cas de vaccination à un plus jeune âge, il existe un risque important qu'il n'y ait plus de protection au moment où celle-ci s'avère le plus nécessaire.

Indications (synthèse du RCP)

– Vaccin contre la varicelle: immunisation active contre la varicelle.

– Vaccin contre le zona: prévention du zona et des névralgies postherpétiques chez les personnes de 50 ans et plus.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination systématique des enfants contre la varicelle n'est pas recommandée, mais la vaccination peut être envisagée de manière individuelle. La vaccination contre la varicelle est toutefois recommandée dans les groupes à risque suivants:

- les professionnels de la santé non immunisés et d'autres personnes non immunisées fréquemment en contact avec des patients immunodéprimés ou des jeunes enfants;
- les enfants, adolescents ou adultes n'ayant pas encore fait la varicelle et chez qui un traitement immunosuppresseur ou une transplantation d'organe est planifié;
- femmes non immunes souhaitant une grossesse;
- adolescents et jeunes adultes sans antécédents de varicelle;

– La vaccination systématique des adultes contre l'herpès zoster n'est pas recommandée. La vaccination contre l'herpès zoster peut être envisagée de manière individuelle chez toute personne de 65 à 79 ans, et dès 50 ans chez les personnes chez qui un traitement immunosuppresseur est prévu.

Contre-indications

- Voir 12.1. (vaccin vivant).
- Grossesse.

Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection.
- Fièvre.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.
- La grossesse est une contre-indication; il est préférable de ne pas débuter une grossesse dans les 4 semaines qui suivent la vaccination (voir 12.1.).

Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.
- Chez les adultes et les adolescents, une détermination du taux d'anticorps est recommandée avant d'envisager la vaccination contre la varicelle.
- Lorsqu'une personne présente une éruption cutanée post-vaccinale après la vaccination contre la varicelle, elle doit éviter tout contact avec des patients immunodéprimés.

– Il est préférable de ne pas administrer d'acide acétylsalicylique dans les premières semaines suivant la vaccination contre la varicelle chez les enfants, étant donné le risque théorique de syndrome de Reye [voir *Folia de mars 2003* et *Folia de septembre 2003*].

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Vaccin contre la varicelle: deux injections avec un intervalle de 4 à 6 semaines.
- Vaccin contre le zona: une seule injection sous-cutanée; la nécessité d'une vaccination de rappel n'est pas établie.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

Vaccin contre la varicelle

PROVARIVAX (MSD)

virus de la varicelle (vivants atténués)
susp. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,7 ml solv. R/ 52,52 €
(contient: gélatine et néomycine)

VARILRIX (GSK)

virus de la varicelle (vivants atténués)
susp. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/b! O 48,56 €
(contient: néomycine)

Vaccin contre le zona

ZOSTAVAX (MSD)

virus de la varicelle (vivants atténués)
susp. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,65 ml solv. R/ 137,40 €
(contient: gélatine et néomycine)

12.1.1.10. Vaccin contre le rotavirus

Il existe deux vaccins vivants contre les infections à rotavirus: un vaccin constitué d'un seul sérotype (humain) et un autre constitué de 5 sérotypes (humains-bovins). Ces vaccins sont administrés par voie orale.

Positionnement

- Voir 12.1.
- Dans des pays comme le nôtre avec un risque très faible de complications, la vaccination contre le rotavirus est moins essentielle que d'autres vaccinations [voir *Folia d'avril 2010* et *Folia de janvier 2012*].

– Ces vaccins ne sont pas mis gratuitement à disposition par la Fédération Wallonie-Bruxelles et la Communauté flamande mais sont partiellement remboursés par l'INAMI.

– Aucun argument ne permet à l'heure actuelle de dire qu'un vaccin soit supérieur à un autre en termes d'efficacité, mais le coût et le nombre d'administrations varient toutefois d'un vaccin à l'autre [voir *Folia de juillet 2007*].

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des gastro-entérites dues à certains types de rotavirus.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre le rotavirus fait partie du calendrier vaccinal de base (*Tableau 12a. dans 12.1.*).

Contre-indications

- Voir 12.1. (vaccin vivant).
- Antécédents d'invagination intestinale.
- La vaccination ne peut plus se faire après l'âge de 6 mois.

Effets indésirables

- Symptômes généraux (irritabilité, fièvre).
- Troubles gastro-intestinaux (p.ex. manque d'appétit, vomissements, diarrhée).
- Risque légèrement accru d'invagination intestinale, surtout dans les premières semaines suivant la vaccination [voir *Folia d'octobre 2017*].

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Il est préférable de différer la vaccination en cas de diarrhée ou de vomissements.
- En cas de régurgitation immédiate, une nouvelle dose peut être administrée.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Les vaccins contre le rotavirus sont administrés par voie orale, avant l'âge de 6 mois.
- Primovaccination des enfants, voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
 - Rotarix®: 2 doses, avec un intervalle d'au moins 4 semaines
 - Rotateq®: 3 doses, avec des intervalles d'au moins 4 semaines
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l'instau-

ration du traitement immunosuppresseur.

ROTARIX (GSK)

rotavirus, 5 type (vivants atténués) susp. (pdr + solv.) 1 x 1,5 ml	R/b! O	71,34 €
---	--------	---------

ROTATEQ (MSD)

rotavirus, 5 types (vivants atténués) sol. (unidose) 1 x 2 ml	R/b! O	51,71 €
---	--------	---------

12.1.1.11. Vaccin contre le papillomavirus humain

Il s'agit de vaccins recombinants constitués de protéines L1 de papillomavirus humain (HPV) de différents types: types 6, 11, 16 et 18 pour Gardasil®, types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 pour Gardasil 9®, types 16 et 18 pour Cervarix®.

Positionnement

– Voir 12.1., *Folia d'août 2006, Folia d'avril 2008, Folia de janvier 2012, Folia de septembre 2016 et Folia d'avril 2018.*

– Types HPV impliqués dans le cancer ou les verrues génitales

- Les types 16 et 18 du HPV sont considérés comme responsables de 75 % environ des cas de cancer du col de l'utérus; les types 31, 33, 45, 52 et 58 de 15% supplémentaires des cas.
- Les types 6 et 11 du HPV sont responsables d'au moins 90 % des cas de verrues génitales.
- D'autres cancers dans lesquels l'infection par le HPV peut jouer un rôle, sont beaucoup plus rares (cancer de l'anus, du pénis, vaginal, de la vulve, oropharyngé). En particulier, la présence du type 16 et, dans une moindre mesure, du type 18 a été trouvée, mais le lien de causalité n'est pas aussi clair que pour le cancer du col de l'utérus.
- Vaccination contre le HPV chez les filles
 - Le plus grand bénéfice sur la santé de la vaccination HPV est attendu chez les femmes, en particulier dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Un effet protecteur a été observé sur des lésions cervicales pré-malignes jusqu'à 10 ans après la vaccination; aucune donnée n'est encore disponible à plus long terme. Les taux d'anticorps restent encore élevés après 10 ans. Pour Gardasil 9®, la durée du suivi après la vaccination est plus limitée.
 - Afin d'obtenir une protection optimale, la vaccination doit être effec-

tuée avant que la femme ne soit sexuellement active. Si la femme est déjà sexuellement active et qu'elle a déjà été infectée par un ou plusieurs types de virus présents dans le vaccin, l'avantage de la vaccination est considérablement réduit.

- Un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus (frottis cervical) reste nécessaire même après la vaccination [voir «Recommandation de bonnes pratiques médicales Dépistage du cancer du col de l'utérus», via www.domusmedica.be].

– Vaccination contre le HPV chez les garçons

- La vaccination des garçons fait l'objet de discussions. Le bénéfice sur la santé de la vaccination contre le HPV chez les garçons est en tout cas plus limité que chez les filles. Ce bénéfice limité doit être mis en balance avec le coût des vaccins et les coûts organisationnels.

- Pour obtenir une protection optimale, la vaccination doit être effectuée, comme pour les filles, avant que la personne ne soit sexuellement active.

– La vaccination offre une protection contre les types présents dans le vaccin. Pour Cervarix® et Gardasil®, il existe quelques indices d'une protection croisée contre des types de HPV non présents dans le vaccin, mais des données supplémentaires s'avèrent nécessaires quant à l'impact clinique et la durée de cette éventuelle protection croisée.

– Des questions subsistent aussi en ce qui concerne la durée de protection à plus de 10 ans et le risque de glissement de types.

– Le vaccin est coûteux. Un remboursement est prévu pour les jeunes filles qui, au moment de la première administration, ont au moins 12 ans, mais pas encore 19 ans (situation au 1/1/2019). La vaccination n'est pas remboursée pour les garçons (situation au 1/1/2019).

– Le vaccin peut être obtenu gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles et la Communauté flamande pour les jeunes filles en deuxième année secondaire (Fédération Wallonie-Bruxelles) et en première année secondaire (Communauté flamande) (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*; situation au 1/1/2019).

Indications (synthèse du RCP)

– Cervarix®: prévention des lésions anogénitales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et du cancer anal provoqués par certains types oncogènes de HPV.

– Gardasil® et Gardasil 9®: prévention des lésions anogénitales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et du cancer anal provoqués par certains types de HPV oncogènes, et prévention des verrues génitales dues à des types HPV spécifiques.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination est conseillée chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans.

– La vaccination des filles contre le papillomavirus humain fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

– Chez les femmes et les hommes de 15 à 26 ans inclus, la vaccination peut être proposée de manière individuelle, tout en précisant que, s'ils sont déjà sexuellement actifs, le vaccin ne protège pas contre les types HPV vaccinaux déjà acquis.

– La vaccination est recommandée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (MSM), et ce jusqu'à l'âge de 26 ans.

– Les patients transplantés et les patients infectés par le VIH constituent également un groupe cible.

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.

– Fièvre.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Interactions

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Chez les filles et garçons âgés de 9 à 13-14 ans, on utilise un schéma de 2 injections intramusculaires: schéma 0 - 5 à 13 mois pour Cervarix® et Gardasil 9®; schéma 0-6 mois pour Gardasil®.

– Chez les autres personnes, la vaccination consiste en 3 injections intramusculaires (0-2-6 mois pour Gardasil® et Gardasil 9®, et 0-1-6 mois pour Cervarix®).

– La nécessité d'une vaccination de rappel n'est pas encore connue.

CERVARIX (GSK)

papillomavirus humain de types 16, 18
(protéines L1, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 69,14 €
(contient: adjuvant et aluminium)

CERVARIX (PI-Pharma)

papillomavirus humain de types 16, 18
(protéines L1, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 69,14 €
(contient: adjuvant et aluminium; distribution parallèle)

GARDASIL (MSD)

papillomavirus humain de types 6, 11, 16, 18
(protéines L1, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 118,54 €
(contient: aluminium et levure)

GARDASIL 9 (MSD) ▼

papillomavirus humain de types 6, 11, 16, 18,
31, 33, 45, 52, 58 (protéines L1, biosynthétique)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 134,84 €
(contient: aluminium et levure)

12.1.1.12. Vaccin contre la fièvre jaune

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Positionnement

– Voir 12.1. et *Folia de mai 2018* («Voyages et vaccinations»).

– La vaccination n'est indiquée que lors de voyages dans certaines régions d'Afrique et d'Amérique du Sud où la fièvre jaune est endémique (voir www.medicinedesvoyages.be). La preuve de vaccination est exigée dans certains pays pour obtenir l'accès au pays.

- La protection dure toute la vie chez la plupart des personnes immunocompétentes. Pour les exceptions, voir www.itg.be/F/Article/certificat-de-vaccination-contre-la-fievre-jaune-valable-a-vie-les-exceptions

- Les personnes immunodéprimées (HIV, immunothérapie), les femmes enceintes et les nourrissons doivent recevoir l'avis d'un centre de vaccination contre la fièvre jaune reconnu pour évaluer si des mesures supplémentaires (détermination du taux d'anticorps ou vaccination de rappel) s'avèrent nécessaires.

– Cette vaccination ne peut être effectuée que par des médecins attachés aux centres habilités (voir www.medicinedesvoyages.be).

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre la fièvre jaune.

Contre-indications

- Voir 12.1. (vaccin vivant).
- Allergie de type anaphylactique aux protéines de poulet et d'oeufs.
- Age inférieur à 6 mois.
- Troubles immunitaires et immunosuppression.
- Anomalies du thymus.
- **Grossesse.**

Effets indésirables

- Érythème parfois douloureux ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Syndrome grippal (myalgies avec parfois une fièvre légère et des céphalées) 5 à 10 jours après la vaccination: fréquent (10 à 30%).
- Fièvre: parfois.
- Réactions allergiques: très rare.
- Exceptionnellement, des effets indésirables pouvant être fatals, avec des symptômes comparables à ceux de la fièvre jaune; ces effets indésirables n'ont été observés que lors de la primovaccination, et un peu plus fréquemment chez les personnes de plus de 60 ans et chez les nourrissons.

Grossesse et allaitement

- La grossesse est une contre-indication; il est préférable de ne pas débuter une grossesse dans les 4 semaines suivant la vaccination (voir 12.1.). S'il existe un risque réel d'exposition à la fièvre jaune, le vaccin peut être administré aux femmes enceintes.
- Allaitement: risque de transmission du virus vaccinal au nourrisson par l'allaitement, avec un risque d'effets indésirables centraux chez le nourrisson. Pour cette raison, il est préférable d'éviter de se faire vacciner pendant la période d'allaitement, ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à 2 semaines après l'administration du vaccin.

Interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Une seule injection sous-cutanée.
- Les enfants peuvent être vaccinés à partir de l'âge de 9 mois, exceptionnellement à partir de 6 mois.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

STAMARIL (Sanofi Belgium)

virus de la fièvre jaune (vivants atténués)
 susp. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.
 [flac. + ser. préremplie]
 1 dos. + 0,5 ml solv.
 (contient: protéines d'œuf de poulet)

FSME IMMUN (Pfizer)

flavivirus (inactivés)
 susp. inj. i.m. Junior [ser. préremplie]
 1 x 0,25 ml R/ 39,17 €
 susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 39,73 €
 (contient: aluminium, gentamicine et néomycine)

12.1.1.13. Vaccin contre l'encéphalite à tiques

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite à tiques (*tick-borne encephalitis* ou TBE, synonyme *Frühsommer Meningo-Enzephalitis* ou FSME) se transmet par les tiques.

Positionnement

– Voir 12.1. et *Folia de mai 2018* («Voyages et vaccinations»).

– La vaccination contre l'encéphalite à tiques est à envisager en cas de voyage avec des activités de plein air dans des zones boisées en Europe centrale (Bavière, Autriche, Suisse, Balkans) et dans toute l'Europe de l'Est.

– La vaccination contre la méningo-encéphalite par flavivirus ne protège pas contre la maladie de Lyme qui est également transmise par les tiques, mais provoquée par *Borrelia burgdorferi* contre lequel il n'existe pas de vaccin [en ce qui concerne la maladie de Lyme, voir *Folia de mai 2018*].

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre l'encéphalite à tiques.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.
 – Le vaccin ne peut pas être administré aux enfants de moins de 1 an.

Administration et posologie

– Voir 12.1.
 – Le schéma de vaccination comprend 3 injections intramusculaires avec un intervalle de 1 à 3 mois entre les 2 premières injections; la troisième injection se fait après 5 à 12 mois. Chez plus de 95% des personnes vaccinées, on obtient une réponse immunitaire suffisante. Il existe un schéma de vaccination accéléré avec des injections au jour 0 et au jour 14, et une troisième injection après 9 à 12 mois.

– Des vaccinations de rappel peuvent avoir lieu après 3 ans et ensuite tous les 5 ans.

– Chez les enfants entre 1 et 16 ans, on utilise la forme «Junior».

12.1.1.14. Vaccin contre l'encéphalite japonaise

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite japonaise est transmis par certains moustiques.

Positionnement

– Voir 12.1. et *Folia de mai 2018* («Voyages et vaccinations»).

– L'indication du vaccin est très limitée: uniquement en cas de séjour d'au moins 3 à 4 semaines dans des régions rurales endémiques de l'Est et du Sud-Est asiatique (surtout dans les régions des rizières); voir *www.medecinedesvoyages.be*

– Des mesures préventives contre les piqûres de moustiques sont recommandées après le coucher du soleil.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre l'encéphalite japonaise.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.
 – Chez l'adulte (> 18 ans): deux injections avec un intervalle de 28 jours, suivies d'une vaccination de rappel après 12 à 24 mois. Pour la vaccination des enfants, il est préférable de prendre contact avec un centre spécialisé. La protection dure au moins 10 ans.

– Il n'y a pas de données en ce qui concerne la nécessité de vaccinations de rappel ultérieures.

IXIARO (Eco.Pharma.Supply)

virus de l'encéphalite japonaise (inactivés)
 susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 83,28 €
 (contient: aluminium)

12.1.2. VACCINS ANTIBACTÉRIENS**12.1.2.1. Vaccin contre le tétanos**

Vaccin à base d'anatoxine tétanique inactivée. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (voir 12.1.3.).

Positionnement

– Voir 12.1.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre le tétanos.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre le tétanos fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

– Un rappel doit en principe être administré tous les 10 ans (voir Tableau 12b. dans 12.1.).

– La vaccination contre le tétanos en cas de blessure est résumée dans le Tableau 12c.

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Réactions locales telles que érythème, douleur et œdème, et gonflement ganglionnaire: surtout chez les personnes ayant déjà reçu plusieurs vaccinations de rappel; les réactions sont d'autant plus fréquentes et plus prononcées que l'intervalle entre les vaccinations de rappel est court.

– Fièvre.

Grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Primovaccination des enfants jusqu'à l'âge de 8 ans et vaccination de rappel: voir Tableau 12a. dans 12.1.

– Primovaccination de 8 à 12 ans

- Deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième injection 6 à 12 mois plus tard.

- Le vaccin tétravalent tétanos-diphthérie-coqueluche-polio à dose élevée peut être utilisé chez les nourrissons et les enfants de moins de 13 ans (voir 12.1.3.5.).

– Primovaccination à partir de l'âge de 13 ans doit se faire avec un des vaccins combinés à faible dose, mentionnés en 12.1.3.3. ou 12.1.3.4.

– Vaccination de rappel: en principe tous les 10 ans.

- Si la primovaccination a été correctement effectuée et si la dernière vaccination date de moins de 20 ans, une seule injection de rappel suffit.

- Si la dernière vaccination date de plus de 20 ans, deux injections à 6 mois d'intervalle sont recommandées.

- En cas de doute quant à la vaccination de base, il convient de suivre le schéma de primovaccination.

- Les vaccinations de rappel après l'âge de 12 ans doivent se faire avec un des vaccins combinés à faible dose, mentionnés aux chapitres 12.1.3.3., 12.1.3.4. ou 12.1.3.6.

Tableau 12c. Vaccination contre le tétanos en cas de blessure (source: Conseil Supérieur de la Santé)

Statut vaccinal	Blessure superficielle et propre	Blessure à risque de tétanos ¹
Vaccination inexistante ou incertaine	Primovaccination complète ²	Primovaccination complète ² + immunoglobulines spécifiques ³
Primovaccination incomplète	Compléter le schéma de vaccination	Compléter le schéma de vaccination + immunoglobulines spécifiques ³
Primovaccination complète		
- Dernière vaccination < 5 ans	–	–
- Dernière vaccination > 5 ans et < 10 ans	–	1 dose du vaccin
- Dernière vaccination > 10 ans et < 20 ans	1 dose du vaccin	1 dose du vaccin + immunoglobulines spécifiques ³
- Dernière vaccination > 20 ans	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle + immunoglobulines spécifiques ³

¹ Plaie contusionnée ou par écrasement, morsure, piqûre par une écharde ou une épine, plaie contaminée par de la terre ou des déjections animales, et plaie négligée pendant plus de 6 heures

² Vaccin tétanos-diphthérie-coqueluche: 2 injections à un mois d'intervalle, suivies d'une 3^{ème} injection 6 à 12 mois plus tard

³ Immunoglobulines spécifiques: voir 12.2.4.

– L'immunisation contre le tétanos en cas de blessure est résumée dans le Tableau 12c.

12.1.2.2. Vaccin contre la diphtérie

Vaccin à base d'anatoxine diphtérique inactivée. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (voir 12.1.3.).

Positionnement

– Voir 12.1.
– Jusqu' à l'âge de 12 ans inclus, on utilise de préférence les vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes, en particulier pour la primovaccination. **A partir de l'âge de 13 ans, on utilise un vaccin contre la diphtérie avec une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI d'anatoxine) afin de réduire le risque de réactions généralisées.**

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre la diphtérie.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la diphtérie fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).
– Un rappel doit en principe être administré tous les 10 ans.

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Érythème parfois douloureux ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
– Parfois de la fièvre et un malaise. Chez le jeune enfant, les réactions généralisées au vaccin contre la diphtérie sont rares.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Interactions

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.
– Primovaccination des enfants de moins de 13 ans et vaccination de rappel, voir Tableau 12a. dans 12.1.
– Une vaccination de rappel est en principe administrée tous les 10 ans. Les vaccinations de rappel après l'âge de 12 ans doivent être effectuées avec l'un des vaccins combinés à faible dose, mentionnés aux points 12.1.3.3., 12.1.3.4. et 12.1.3.6.

12.1.2.3. Vaccin contre la coqueluche

Seul le vaccin à base d'antigènes purifiés (appelé «vaccin acellulaire contre la coqueluche») est disponible. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (voir 12.1.3.).

Positionnement

– Voir 12.1.
– La coqueluche est une maladie qui est surtout dangereuse chez les nourrissons de moins de 6 mois; il est dès lors préférable d'effectuer cette vaccination dès le plus jeune âge (première dose à l'âge de 8 semaines, y compris chez les enfants nés prématurément).
– En vaccinant les femmes enceintes contre la coqueluche à chaque grossesse entre les semaines 24 et 32, on espère prévenir les complications graves de la coqueluche chez les nourrissons de moins de 2 mois. Il existe des indices d'un effet favorable sur l'incidence des hospitalisations et de la mortalité dues à la coqueluche chez les enfants en très bas âge [voir Folia d'octobre 2017].
– Les adolescents et les adultes font le plus souvent une coqueluche peu ou asymptomatique. Un traitement antibiotique ne diminue pas la durée de la maladie mais diminue toutefois la transmission de l'infection. Les adolescents et les adultes constituent toutefois une source importante d'infection par *Bordetella pertussis* pour les enfants n'ayant pas (encore) été complètement vaccinés. D'où les recommandations pour les vaccinations de rappel (voir Avis du Conseil Supérieur de la Santé).
– Chez les adultes et les adolescents à partir de 13 ans, on utilise un vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis*.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre la coqueluche.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre la coqueluche fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).
– Protection des jeunes nourrissons: vaccination de rappel des adolescents; vaccination de rappel des femmes enceintes à chaque grossesse (entre la 24^e et la 32^e semaine); vaccination de rappel unique des adultes, surtout du partenaire et des autres adultes qui entrent en contact avec le nourrisson (vaccination «cocoön»).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours; rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [voir *Folia de juillet 2012*].
 – Fièvre, irritabilité.
 – Convulsions et épisodes d'hypotonie (rare).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1. et la rubrique «Positionnement».

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

– Voir 12.1.
 – La prudence est de rigueur si, lors d'une vaccination antérieure contre la coqueluche, une forte fièvre, une altération de la conscience ou des convulsions sont survenues.

Administration et posologie

– Primovaccination des enfants et vaccination de rappel, voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
 – Vaccination de rappel chez l'adolescent et chez l'adulte: une dose du vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis* (en association au vaccin contre le tétanos et la diphtérie, voir 12.1.3.3.).

12.1.2.4. Vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b

Vaccin à base d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué à une protéine. Il existe aussi des vaccins combinés contenant Hib (voir 12.1.3.7.).

Positionnement

– Voir 12.1.
 – La vaccination est préconisée pour la prévention des infections invasives provoquées par l'*Haemophilus influenzae* type b, principalement les méningites et les épiglottites.
 – Une vaccination précoce est recommandée (première dose à l'âge de 8 semaines) étant donné que la plupart des infections graves surviennent avant l'âge de 18 mois. Après l'âge de 2 ans, la vaccination contre l'Hib n'est plus recommandée, sauf après une splénectomie ou en cas d'immunodéficience (une seule injection). A partir de l'âge de 5 ans, la vaccination contre l'Hib n'a plus d'intérêt.
 – Le vaccin ne protège pas contre les infections des voies respiratoires causées par les formes non capsulées d'*Haemophilus influenzae*.

– Voir 12.1.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre *Haemophilus influenzae* type b.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* type b fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
 – Fièvre, rash, irritabilité, somnolence, pleurs prolongés: rare.

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

– L'effet protecteur n'est ni immédiat, ni total, surtout en cas de déficit immunitaire; c'est pourquoi, même chez un enfant vacciné, toute suspicion d'infection grave à *Haemophilus influenzae* type b sera traitée immédiatement par des antibiotiques.

Administration et posologie

– Voir 12.1.
 – Primovaccination des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*

ACT-HIB (Sanofi Belgium)

Haemophilus influenzae type b
 (polysaccharides, conjugué)
 sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + ser. préremplie]
 1 dos. + 0,5 ml solv. R/b O 23,10 €

12.1.2.5. Vaccin contre les infections à méningocoques

12.1.2.5.1. Vaccin contre les méningocoques du sérotype C

Vaccin monovalent, préparé par conjugaison du polysaccharide antigénique du méningocoque C et d'une protéine porteuse.

Positionnement

– Voir 12.1.

– En Belgique, la plupart des cas de méningite à *Neisseria meningitidis* (méningocoque) sont dus à des méningocoques du sérotype B (voir 12.1.2.5.3.).

– Le risque d'infection à méningocoques existe à tout âge, mais est le plus grand chez les jeunes enfants et chez les adolescents.

– Le vaccin induit une bonne réponse immunitaire, même chez les très jeunes enfants.

– La durée exacte de protection n'est pas connue.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active en prévention d'infections invasives (méningite et septicémie) dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– La vaccination contre les méningocoques du sérotype C fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.

– Parfois fièvre, céphalées, myalgies, rash, somnolence et irritabilité.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

– Même chez une personne vaccinée, l'antibiothérapie prophylactique doit être envisagé en cas de contact avec un patient atteint d'une infection à méningocoques (voir 11.1.8.2.). Pour la Fédération Wallonie-Bruxelles l'avis peut être demandé auprès de la cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ (via <https://www.wiv-isp.be/matra/CF/connexion.aspx> (région Wallone) et <https://www.wiv-isp.be/matra/bru/connexion.aspx> (Bruxelles Capitale); pour les recommandations, voir <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Meningo.pdf>).

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Primovaccination chez les enfants, voir Tableau 12a. dans 12.1.

MENINGITEC (Nuron)

méningocoque type C
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 35,67 €
(contient: aluminium)

NEISVAC-C (Pfizer)

méningocoque type C
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 35,63 €
(contient: aluminium)

12.1.2.5.2. Vaccin contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y

Trois vaccins contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y sont disponibles: deux vaccins conjugués (Menveo® et Nimenrix®) et un vaccin polysaccharidique non conjugué (Men-cavax®).

Positionnement

– Voir 12.1. et Folia de mai 2018 («Voyages et vaccinations»).

– En Belgique, la plupart des cas de méningite à *Neisseria meningitidis* (méningocoque) sont dus à des méningocoques du sérotype B (voir 12.1.2.5.3.), bien que l'on ait observé récemment une augmentation des sérogroupes W et Y.

– Les autorités saoudiennes exigent la vaccination contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y en cas de pèlerinage à la Mecque.

– La vaccination est à envisager chez les personnes qui voyagent pendant la période de méningite (de fin décembre à fin juin) dans les pays de la ceinture de la méningite subsaharienne, et qui sont en contact étroit avec la population locale (p.ex.voyage en transports en commun) ou qui y séjournent pendant plus de 4 semaines, ou chez les personnes qui présentent une dysfonction splénique (p.ex. en cas de drépanocytose).

– La méningite à méningocoques du groupe A (principalement) est endémique dans les régions subsahariennes.

– Le vaccin polysaccharidique a une durée de protection limitée (pas plus de 3 à 5 ans) et n'a qu'un faible pouvoir immunogène chez les personnes immunodéprimées et chez les jeunes enfants. Les vaccins conjugués offrent une protection de plus longue durée mais il existe peu de données à ce sujet chez les personnes de plus de 55 ans.

– Si le patient a déjà été vacciné auparavant par le vaccin contre les méningocoques du sérotype C seul, le vaccin contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y ne peut être administré qu'après un intervalle d'au moins deux semaines.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre la méningite à *Neisseria meningitidis* des types A, C, W et Y chez l'adulte et chez l'enfant à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®) ou de 2 ans (Menveo®, Mencevax®).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

– Érythème, induration et douleur au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
– Réactions générales (frissons, fièvre) habituellement bénignes.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Interactions

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– La vaccination consiste en une seule injection, au moins 10 jours avant le départ. En cas de risque persistant, une vaccination de rappel est recommandée après 2 ans (vaccins non conjugués) ou après 5 ans (vaccins conjugués; après 3 ans pour les enfants ayant reçu leur dernière dose de vaccin avant l'âge de 7 ans).

– Pour les enfants de moins de 1 an, étant donné la faible réponse immunitaire, trois doses sont administrées: la 1^{ère} dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines, 2^{ème} dose 2 mois plus tard, et une vaccination de rappel à l'âge de 12 mois.

MENCEVAX ACWY (Pfizer)

méningocoques type A, C, W, Y
(polysaccharides)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [2x flac.]
50 x 10 dos. + 5 ml solv. R/ 12.968,70 €
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 36,11 €

MENVEO (GSK)

méningocoques type A, C, W, Y
(oligosaccharides, conjugué)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [2x flac.]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 52,60 €

NIMENRIX (Pfizer)

méningocoques type A, C, W, Y
(polysaccharides, conjugué)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m. [flac. + ser. préremplie]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 52,60 €

12.1.2.5.3. Vaccin contre les méningocoques du sérotype B

Vaccin à base de 4 antigènes de diverses souches de méningocoque du sérotype B.

Positionnement

– Voir *Folia de juillet 2013* et *Folia de juillet 2017*.

– Les méningocoques du sérotype B représentent les principaux agents responsables de la méningite à méningocoques dans nos régions, surtout chez les jeunes enfants et les adolescents. L'incidence des infections invasives à méningocoques du sérotype B est faible en Belgique (< 1/100.000 personnes/an), mais la morbidité et la mortalité sont importantes.

– L'avantage de la vaccination contre le méningocoque du sérotype B est difficile à prévoir pour le moment. Bexsero® induit une bonne réponse immunitaire, même chez les très jeunes enfants, mais le bénéfice en termes de prévention des infections invasives n'est pas encore clair et des incertitudes subsistent quant à la durée de protection, à la nécessité et au moment d'administrer une vaccination de rappel, à l'effet sur le portage et à l'induction d'une protection de groupe (*herd protection*).

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active en prévention des infections invasives provoquées par *Neisseria meningitidis* du sérotype B.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

– Le Conseil Supérieur de la Santé ne recommande pas la vaccination systématique contre les méningocoques du sérotype B, que ce soit pour les nourrissons ou les adolescents.

– Le vaccin est recommandé chez les personnes présentant un risque élevé d'infection à méningocoque invasive quel que soit leur âge, par exemple chez les personnes atteintes d'asplénie ou les patients présentant une déficience du système immunitaire humoral.
– La décision de vacciner peut être prise de manière individuelle (à partir de l'âge de 2 mois), la priorité étant donnée aux groupes d'âge présentant l'incidence la

plus élevée d'infections invasives à méningocoque B: 0 à 5 ans et 15 à 19 ans.

Contre-indications

– Voir 12.1.

Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection pouvant persister plusieurs jours.
- Parfois fièvre, céphalées, irritabilité, somnolence.
- Rare: syndrome de Kawasaki.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.1.

Interactions

– Voir 12.1.

Précautions particulières

– Même chez une personne vaccinée, l'antibiothérapie prophylactique doit être envisagé en cas de contact avec un patient atteint d'une infection à méningocoques (voir 11.1.8.2.). Pour la Fédération Wallonie-Bruxelles l'avis peut être demandé auprès de la cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ (via <https://www.wiv-isp.be/matra/CF/connexion.aspx> (région Wallone) et <https://www.wiv-isp.be/matra/bru/connexion.aspx> (Bruxelles Capitale); pour les recommandations, voir <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Meningo.pdf>).

Administration et posologie

– Voir 12.1.

- Nourrissons de 2 à 5 mois: trois injections à au moins 1 mois d'intervalle; dose de rappel à l'âge de 12 à 15 mois (minimum 6 mois après la troisième injection). Non repris dans le calendrier vaccinal de base (situation au 1/1/2019).
- Pour des détails concernant les schémas de vaccination en fonction de l'âge, voir RCP et *Folia de juillet 2017*.
- Adolescents (11-19 ans): deux injections à au moins 1 mois d'intervalle; la nécessité d'une dose de rappel n'est pas établie.

BEXSERO (GSK)

méningocoque type B (protéines recombinantes et vésicules de membrane externe, biosynthétique)
 susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
 1 x 0,5 ml R/ 86,52 €
 (contient: aluminium, kanamycine et latex)

12.1.2.6. Vaccin contre les infections à pneumocoques

Il existe deux types de vaccins contre les infections à pneumocoques: d'une

part, un vaccin polysaccharidique non conjugué contre 23 types de pneumocoques (PPV23), et d'autre part, des vaccins polysaccharidiques conjugués contre 10 (PCV10) ou 13 (PCV13) types de pneumocoques.

Positionnement

– Voir 12.1.

– La réponse immunitaire aux vaccins antipneumococques non conjugués est moins grande que celle obtenue avec les vaccins conjugués, avec une protection probablement moins forte.

– Adultes [voir *Folia de janvier 2014* et *Folia d'octobre 2015*]

- Les adultes à risque élevé d'infections à pneumocoques (entre autres les patients immunodéprimés) constituent le groupe cible prioritaire pour la vaccination. Dans les autres groupes cibles, en particulier chez les adultes âgés de 65 ans ou plus qui sont en bonne santé, la décision de vacciner dépendra de l'évaluation du bénéfice, des risques et des coûts, bien que tous les éléments ne soient pas toujours disponibles pour une telle évaluation.

- Les données concernant la protection des vaccins antipneumococques chez les patients avec des affections sous-jacentes sont rares. Chez les personnes âgées sans comorbidité importante, une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (entre autres la bactériémie) a été observée dans certaines études; avec le PCV13, on a également observé une protection partielle contre la pneumonie acquise en communauté (PAC) pour les sérotypes inclus dans le vaccin. On n'a pas démontré de bénéfice de la vaccination sur la PAC à pneumocoques en général (quel que soit le type) ni sur la mortalité due à une infection à pneumocoques.

– Enfants [voir *Folia de janvier 2014*]

- La vaccination des nourrissons et enfants par les vaccins polysaccharidiques conjugués confère une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (p.ex. bactériémie, méningite); la protection contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie est moins certaine.

– Un suivi continu de l'évolution de l'épidémiologie et des sérotypes circulants aussi bien chez les nourrissons et les enfants, que chez les adultes, reste essentiel. Il a en effet été décrit qu'une utilisation prolongée et à grande échelle de ces vaccins est susceptible d'induire un glissement vers des sérotypes non

présents dans les vaccins [voir *Folia d'octobre 2011*].

Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin antipneumococcique non conjugué: immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les personnes à partir de l'âge de 2 ans qui ont un risque accru d'infection à pneumocoques.
- Vaccins antipneumococciques conjugués: immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les nourrissons, les enfants et (dans le cas du PCV13) les adultes.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Adultes
 - Dans les groupes cibles pour la vaccination, une double vaccination par PCV13 et PPV23 est recommandée.
 - La vaccination contre les pneumocoques est recommandée dans les groupes suivants:
 - adultes à risque élevé d'infections à pneumocoques: personnes immunodéprimées, personnes présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, une drépanocytose ou une hémoglobinopathie, une fuite du liquide céphalo-rachidien, ou porteuses d'un implant cochléaire;
 - adultes avec un risque moins élevé:
 - adultes atteints d'une affection chronique cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale, les alcooliques, les fumeurs;
 - adultes âgés de 65 ans et plus.
- Enfants
 - La vaccination contre les infections à pneumocoques fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).
 - La vaccination est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 18 ans en cas de risque élevé d'infections invasives à pneumocoques, p.ex.chez les enfants présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique, une affection chronique cardiaque, pulmonaire ou rénale, porteurs d'un implant cochléaire ou immunodéprimés.
 - Dans le calendrier vaccinal de base, le PCV10 est actuellement utilisé chez les nourrissons et les enfants (situation au 1/1/2019). Voir le commentaire du CBIP concernant le remplacement du PCV13 par le PCV10, dans le *communiqué du 29/06/15*

dans la rubrique «Bon à savoir» sur notre site web.

Contre-indications

- Voir 12.1.

Effets indésirables

- Érythème, induration et douleur au site d'injection (fréquents).
- Fièvre, douleurs musculaires ou articulaires.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Une vaccination de rappel avec le vaccin non conjugué ne peut être effectuée qu'au plus tôt après trois ans, afin de limiter le risque de réactions locales sévères.
- En raison de la gravité des infections pneumococciques, surtout chez les patients splénectomisés et les patients âgés, toute suspicion d'infection pneumococcique sera traitée immédiatement par des antibiotiques. Cela vaut également pour les sujets vaccinés étant donné que la protection conférée par les vaccins est incomplète, et que tous les sérotypes ne sont pas présents dans les vaccins.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Adultes
 - Primovaccination: 1 dose de PCV13, suivie après au moins 8 semaines d'une dose de PPV23.
 - Adultes ayant déjà été vaccinés avec le PPV23 dans le passé: vaccination unique avec le PCV13, au moins 1 an après la dernière dose de PPV23.
 - Chez les adultes à risque élevé d'infections à pneumocoques (entre autres en raison d'une immunodéficience, voir rubrique «Avis du Conseil Supérieur de la Santé»), une vaccination de rappel avec le PPV23 est recommandée tous les 5 ans. Dans les autres groupes cibles, on ne recommande pas de vaccination de rappel.
- Enfants
 - Enfants sans risque accru : vaccination de base, voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
 - Enfants avec un risque élevé d'infections invasives à pneumocoques
 - Enfants à haut risque âgés de 2 à 12 mois: 3 doses de PCV13 avant l'âge d'un an, une dose de rappel après l'âge d'un an, et 1

dose de PPV23 après l'âge de 2 ans.

- Enfants à haut risque âgés de plus d'un an: des schémas spécifiques sont proposés en fonction des vaccinations antipneumococques antérieures.

- Une vaccination de rappel avec le PPV23 tous les 5 ans est recommandée chez les enfants présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Vaccin polysaccharidique conjugué contre les pneumocoques: vaccin 10-valent (PCV10)

SYNFLORIX (GSK)

pneumocoques, 10 types
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 70,44 €
(contient: aluminium)

Vaccin polysaccharidique conjugué contre les pneumocoques: vaccin 13-valent (PCV13)

PREVENAR 13 (Pfizer)

pneumocoques, 13 types
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 74,55 €
(contient: aluminium)

Vaccin polysaccharidique non conjugué contre les pneumocoques: vaccin 23-valent (PPV23)

PNEUMOVAX 23 (MSD)

pneumocoques, 23 types (polysaccharides)
sol. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 31,93 €

12.1.2.7. Vaccin contre la tuberculose (BCG)

Vaccin à base de bactéries vivantes atténuées.

Positionnement

- Voir 12.1.

- Le vaccin offre une protection pendant 10 à 15 ans d'environ 50% contre la tuberculose pulmonaire, et jusqu'à environ 80% contre la tuberculose miliaire ou méningée.

- Etant donné le risque relativement faible de contamination en Belgique, la protection limitée et les effets indésirables du vaccin, les indications sont limitées chez nous.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la tuberculose.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination est recommandée ou est à envisager chez les personnes ayant une intradermoréaction négative et qui sont exposées au niveau familial ou professionnel à la tuberculose: certaines personnes travaillant dans le secteur des soins de santé ou dans les pays en voie de développement, les enfants (de moins de 5 ans) d'immigrés qui retournent fréquemment ou longtemps dans leur pays d'origine (voir www.medecinedesvoyages.be).

Contre-indications

- Voir 12.1. (pour le vaccin vivant oral).
- Infections aiguës ou chroniques, p.ex. infections tuberculeuses.
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Mauvais état général.

Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Fièvre.
- Infection généralisée et ostéomyélite (rare).
- Ulcères cutanés à évolution lente et adénites suppurées (rare).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

Interactions

- Voir 12.1.

Précautions particulières

- Chez une personne vaccinée, les tests à la tuberculine ont une valeur diagnostique beaucoup plus faible, et ce faux sentiment de sécurité peut retarder le diagnostic de la tuberculose.

Administration et posologie

- Voir 12.1.

- L'administration se fait par voie intradermique stricte.

- Une seule administration.

- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

- Le vaccin BCG n'est pas disponible en Belgique à l'heure actuelle. Un pharmacien en possession d'une ordonnance nominative et d'une déclaration

du médecin peut l'importer de l'étranger [voir *Folia de septembre 2013*].

12.1.2.8. Vaccin contre la fièvre typhoïde

Il existe deux types de vaccins: le vaccin injectable avec un polysaccharide capsulaire, et le vaccin oral avec des bactéries vivantes atténuées.

Positionnement

– Voir 12.1. et *Folia de mai 2018* («Voyages et vaccinations»).

– La vaccination est à envisager chez les voyageurs dans une région à risque, surtout pour les voyages de plus de trois semaines dans des régions tropicales ou subtropicales du sous-continent indien ou de séjour dans de mauvaises conditions d'hygiène.

– L'efficacité et la durée d'action des deux types de vaccin sont comparables.

– La protection apparaît à partir de la troisième semaine après la vaccination, et persiste environ 3 ans.

– La protection n'est pas complète.

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre la fièvre typhoïde.

Contre-indications

– Voir 12.1. (pour le vaccin vivant oral).

– Le vaccin oral est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les personnes présentant une immunodéficience congénitale ou acquise, ou atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Effets indésirables

– Légers troubles gastro-intestinaux, fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies et réactions cutanées.

Grossesse et allaitement

– Le vaccin oral est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 12.1.).

Interactions

– Voir 12.1.

– Vaccin oral: diminution de l'efficacité en cas d'association à un antibiotique ou à certains antipaludéens (méfloquine, proguanil); un intervalle de 3 jours entre les prises est recommandé.

Précautions particulières

– Voir 12.1.

– En cas d'infection intestinale, la vaccination par voie orale doit être postposée.

– Le vaccin oral comme le vaccin injectable doit être conservé au réfrigérateur.

Administration et posologie

– Voir 12.1.

– Vaccin injectable: chez l'adulte et chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans: une seule injection.

– Vaccin oral: chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 5 ans: 3 x 1 capsule à 48 heures d'intervalle (jour 1-3-5), une heure avant le repas.

– Administration au moins deux semaines avant le départ.

– En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

TYPHIM VI (Sanofi Belgium)

Salmonella typhi (polyoside Vi)		
sol. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]		
1 x 25 µg/0,5 ml	R/	26,02 €

VIVOTIF BERNA (PaxVax)

Salmonella typhi souche Ty 21a Berna (vivant atténué)		
gél. gastro-résist. EC		
3	R/	20,34 €

12.1.2.9. Vaccin contre le choléra

Vaccin à base de vibrions cholériques du sérotype O1 inactivés et de la toxine sous-unité B biogénétique.

Positionnement

– Voir 12.1.

– La place du vaccin est très limitée, et le vaccin ne sera en principe envisagé que chez les personnes travaillant dans des camps de réfugiés avec un risque d'épidémie de choléra.

– Le vaccin, administré par voie orale, offre une protection contre *V. cholerae* du sérotype O1, mais la protection n'est que partielle et temporaire; le vaccin ne protège pas contre *V. cholerae* du sérotype O139 et d'autres espèces de *Vibrio*.

– Le risque de choléra est très faible chez la plupart des voyageurs, même en cas de voyage dans des régions où règne une épidémie de choléra (pour les régions à risque, voir www.medecinedesvoyages.be).

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre le *V. cholerae* du sérotype O1 lors de voyages dans des régions où cette maladie est endémique ou épidémique.

Contre-indications

– Voir 12.1.

– Affection gastro-intestinale aiguë.

Effets indésirables

- Surtout des légers troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, crampes, nausées, diarrhée).
- Fièvre (rare).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

Interactions

- Voir 12.1.
- Diminution de l'efficacité du vaccin en cas d'association à la chloroquine.

Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le vaccin est administré par voie orale, après sa dilution dans une solution d'hydrogénocarbonate préparée à partir des granulés effervescents joints à la suspension.

DUKORAL (Eco.Pharma.Supply)

toxine cholérique sous-unité B (biosynthétique)
 Vibrio cholerae séro-groupe O1 (inactivé)
 susp. (susp. + gran. efferv.)
 2 x 1 dos. R/ 39,38 €

12.1.3. VACCINS COMBINÉS**12.1.3.1. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons**

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués. Les vaccins séparés contre la rougeole (voir 12.1.1.2.), les oreillons (voir 12.1.1.3.) et la rubéole (voir 12.1.1.4.) ne sont plus commercialisés en Belgique.

Positionnement

- Voir vaccin contre la rougeole (12.1.1.2.), contre les oreillons (12.1.1.3.) et contre la rubéole (12.1.1.4.).
- Les personnes nées entre 1970 et 1985 peuvent n'avoir reçu aucun ou une seule vaccination; c'est pourquoi une vaccination de rappel unique est à envisager chez elles.

Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).
- La vaccination est aussi recommandée chez les personnes n'ayant pas été vaccinées pendant l'enfance, certainement chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'anticorps contre la rubéole. L'anamnèse relative à une

éventuelle rubéole antérieure ne suffit pas.

- Chez les personnes non vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle.

Contre-indications

- Voir 12.1. (vaccin vivant).
- Tuberculose active non traitée (risque d'exacerbation).
- **Grossesse.**

Grossesse et allaitement

– **La grossesse est une contre-indication (à cause de la rubéole); en outre, il est préférable de ne pas débuter une grossesse dans les 4 semaines qui suivent la vaccination (voir 12.1.).**

Administration et posologie

- Primovaccination des enfants: voir Tableau 12a. dans 12.1.
- Lorsqu'un enfant a été 'provisoirement' vacciné avant l'âge recommandé de 12 mois, une nouvelle injection doit être effectuée vers l'âge de 12 mois (au moins un mois après la première dose) et une troisième dose vers l'âge de 10 à 13 ans.
- Lorsque la vaccination est indiquée chez un adulte: 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, il convient d'effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

M.M.R. VAXPRO (MSD)

virus des oreillons (vivants atténués)
 virus de la rougeole (vivants atténués)
 virus de la rubéole (vivants atténués)
 susp. inj. (pdr + solv.) i.m./s.c.
 [flac. + ser. préremplie]
 1 dos. + 0,7 ml solv.
 (contient: gélatine et néomycine)

PRIORIX (GSK)

virus des oreillons (vivants atténués)
 virus de la rougeole (vivants atténués)
 virus de la rubéole (vivants atténués)
 sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
 1 dos. + 0,5 ml solv. R/b O 22,14 €
 (contient: néomycine)

12.1.3.2. Vaccin hépatite A et hépatite B

Vaccin combiné à base du virus de l'hépatite A inactivé et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) obtenu par génie génétique.

Positionnement

- Voir 12.1.1.6. et 12.1.1.7.

– Ce vaccin offre un intérêt pour les personnes exposées à un risque de contamination à la fois par le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite B (entre autres certains groupes professionnels, certains voyageurs).

– Chez les enfants et les adolescents qui ont été vaccinés correctement (3 doses suivant le schéma), plus de 95% répondent au vaccin. Chez les adultes, on admet qu'il y a une protection à vie contre l'hépatite B et le portage chronique si un taux d'anticorps d'au moins 10 UI/litre a été obtenu au moins une fois après une vaccination complète.

– Ce vaccin combiné n'est pas adapté pour la vaccination après un contact avec un patient atteint d'hépatite A: il contient une trop faible quantité de virus de l'hépatite A.

– Le vaccin est remboursé par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection [voir www.fedris.be; terme de recherche: «remboursement des vaccins»].

Indications (synthèse du RCP)

– Immunisation active contre l'hépatite A et l'hépatite B chez les personnes qui courent un risque tant d'hépatite A que d'hépatite B (voir 12.1.1.6. et 12.1.1.7.).

Contre-indications

– Voir 12.1.

Administration et posologie

– Adultes et enfants: schéma 0-1-6 mois, c.-à-d. deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose après 6 mois. Avant un voyage, une protection optimale ne peut être garantie que si deux doses ont été administrées.

– Chez les enfants de 1 à 15 ans, on utilise la forme pédiatrique.

– Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est administré de préférence par voie intramusculaire; une administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients avec un risque accru de saignement (voir 12.1.).

TWINRIX (GSK)

virus de l'hépatite A (inactivés) 720 U.Elisa/1 ml
virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
20 µg/1 ml
susp. inj. i.m./s.c. Enfant [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 41,05 €
susp. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
1 x 1 ml R/ 54,60 €
(s.c.: exceptionnellement, voir RCP; contient:
aluminium, levure et néomycine)

12.1.3.3. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche (enfant et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite,) et d'antigènes du *Bordetella pertussis* (en quantité réduite).

Positionnement

– Voir 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

– Jusqu'à l'âge de 12 ans inclus, on utilise de préférence d'autres vaccins, à savoir ceux avec une quantité non réduite d'antigènes, certainement lors de la primovaccination. A partir de l'âge de 13 ans, il convient d'utiliser des vaccins avec une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg).

– Ce vaccin peut être utilisé dans toutes les situations où la vaccination contre le tétanos est indiquée, étant donné que le vaccin diphtérie-tétanos n'est plus disponible en Belgique.

Indications (synthèse du RCP)

– Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 4 ans).

– Primovaccination ou achèvement d'une primovaccination incomplète chez l'adolescent à partir de l'âge de 13 ans et chez l'adulte.

– Vaccination des femmes enceintes à chaque grossesse (entre les semaines 24 et 32).

– «Vaccination cocoon» pour les adultes qui entrent en contact avec des nouveau-nés.

Contre-indications

– Voir 12.1.

BOOSTRIX (GSK)

anatoxine diphtérique
anatoxine tétanique
Bordetella pertussis (antigènes)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/b! O 23,65 €
(contient: aluminium)

TRIAxis (Sanofi Belgium)

anatoxine diphtérique
anatoxine tétanique
Bordetella pertussis (antigènes)
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml
(contient: aluminium)

12.1.3.4. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (enfant et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite), d'antigènes de *Bordetella Pertussis* (en quantité réduite) et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

– Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

– Jusqu'à l'âge de 12 ans inclus, on utilise de préférence d'autres vaccins, à savoir ceux avec une quantité non réduite d'antigènes, certainement lors de la primovaccination. A partir de l'âge de 13 ans, il convient d'utiliser des vaccins avec une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg).

Indications (synthèse du RCP)

– Vaccination de rappel (selon le RCP, à partir de l'âge de 4 ans).
– Primovaccination ou achèvement d'une primovaccination incomplète chez l'adolescent à partir de l'âge de 13 ans et chez l'adulte.

Contre-indications

– Voir 12.1.

BOOSTRIX POLIO (GSK)

Bordetella pertussis (antigènes)
anatoxine diphtérique
virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
anatoxine tétanique
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 31,56 €
(contient: aluminium, néomycine et polymyxine B)

12.1.3.5. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (nourrisson et enfant)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée, d'anatoxine tétanique inactivée, d'antigènes du *Bordetella pertussis* et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

– Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

– A partir de l'âge de 13 ans, on utilise des vaccins qui contiennent une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg).

Indications (synthèse du RCP)

– Primovaccination des nourrissons et vaccination de rappel des enfants de moins de 13 ans.

Contre-indications

– Voir 12.1.

TETRAVAC (Sanofi Belgium)

Bordetella pertussis (antigènes)
anatoxine diphtérique
virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
anatoxine tétanique
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 30,08 €
(contient: aluminium, néomycine, polymyxine B et streptomycine)

12.1.3.6. Vaccin diphtérie-tétanos-poliomyélite (enfant et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite) et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

Positionnement

– Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1. et 12.1.2.2.

– Jusqu'à l'âge de 12 ans inclus, on utilise de préférence d'autres vaccins, à savoir ceux avec une quantité non réduite d'antigènes, certainement lors de la primovaccination. A partir de l'âge de 13 ans, il convient d'utiliser des vaccins avec une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine).

Indications (synthèse du RCP)

– Vaccination de rappel (selon le RCP, à partir de l'âge de 6 ans).

Contre-indications

– Voir 12.1.

REVAXIS (Sanofi Belgium)

anatoxine diphtérique
virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
anatoxine tétanique
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml R/ 20,17 €
(contient: aluminium, néomycine, polymyxine B et streptomycine)

12.1.3.7. Vaccin hexavalent (nourrisson)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée, d'anatoxine tétanique inactivée, d'antigènes du *Bordetella pertussis*, d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué à une protéine, d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) obtenu par génie génétique.

Positionnement

– Le vaccin hexavalent est prévu pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson et de l'enfant de moins de 13 ans contre le tétanos (voir 12.1.2.1.), la diphtérie (voir 12.1.2.2.), la coqueluche (voir 12.1.2.3.), l'Hib (voir 12.1.2.4.), la polio (voir 12.1.1.1.) et l'hépatite B (voir 12.1.1.7.).

Indications (synthèse du RCP)

– Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons.

Contre-indications

– Voir 12.1.

HEXYON (Sanofi Belgium)

Bordetella pertussis (antigènes)
anatoxine diphtérique
Haemophilus influenzae type b
(polysaccharides, conjugué)
virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
anatoxine tétanique
susp. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,5 ml
(contient: aluminium, néomycine, polymyxine B et streptomycine)

INFANRIX HEXA (GSK)

composant I
Haemophilus influenzae type b
(polysaccharides, conjugué)
susp. inj. (pdr) i.m. [flac.] (I)
composant II
Bordetella pertussis (antigènes)
anatoxine diphtérique
virus de la poliomyélite types I, II, III (inactivés)
virus de l'hépatite B
(antigènes de surface, biosynthétique)
anatoxine tétanique
susp. inj. i.m. [ser. préremplie] (II)
1 x (I+II) R/b! O 48,78 €
(contient: aluminium, levure, néomycine et polymyxine B)

12.1.3.8. Vaccins antibactériens divers

L'efficacité de ces produits n'est pas prouvée. Sur base des connaissances actuelles, ils ne sont pas recommandés.

BRONCHO-VAXOM (Vifor)

lysat bactérien (H. influenzae, D. pneumoniae, K. pneumoniae, K. ozaenae, S. aureus, S. pyogenes, S. viridans, N. catarrhalis)
gél. Adulte
30 R/ 34,70 €
gél. Enfant
30 R/ 26,72 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

BRONCHO-VAXOM (Impexco)

lysat bactérien (H. influenzae, D. pneumoniae, K. pneumoniae, K. ozaenae, S. aureus, S. pyogenes, S. viridans, N. catarrhalis)
gél. Adulte
30 R/ 34,70 €
gél. Enfant
30 R/ 26,72 €
(importation parallèle)
Posol. – (médicament à déconseiller)

BRONCHO-VAXOM (PI-Pharma)

lysat bactérien (H. influenzae, D. pneumoniae, K. pneumoniae, K. ozaenae, S. aureus, S. pyogenes, S. viridans, N. catarrhalis)
gél. Adulte
30 R/ 34,70 €
(importation parallèle)
Posol. – (médicament à déconseiller)

URO-VAXOM (Vifor)

extrait d'Escherichia coli
gél.
30 x 6 mg R/ 40,95 €
90 x 6 mg R/ 84,40 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

12.2. Immunoglobulines

Ces préparations provenant du plasma humain contiennent surtout des immunoglobulines IgG, les anticorps les plus réactifs; on y retrouve aussi des IgA, des IgM et d'autres protéines plasmatiques en petites quantités.

Les *immunoglobulines humaines polyvalentes*, appelées aussi immunoglobulines standard, contiennent des anticorps antiviraux et antibactériens en quantités variables, ainsi que des antitoxines tétaniques et diphtériques.

Les *immunoglobulines humaines spécifiques*, appelées aussi immunoglobulines hyperimmunes, sont préparées à partir du plasma de patients convalescents ou de sujets récemment immunisés par la vaccination.

12.2.1. IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES

Positionnement

- Les indications des immunoglobulines polyvalentes sont de plus en plus limitées.
- L'effet protecteur des immunoglobulines ne persiste que quelques mois, parfois quelques semaines seulement.
- La prophylaxie de l'hépatite A en cas de contact avec des personnes (potentiellement) atteintes n'est pas une indication des immunoglobulines polyvalentes; la vaccination contre l'hépatite A est indiquée dans ce cas.

Indications (synthèse du RCP)

- Agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies sévères.
- Purpura thrombopénique idiopathique.
- Syndrome de Guillain-Barré et maladie de Kawasaki.
- Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Contre-indications

- Déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA.

Effets indésirables

- Douleur au site d'injection.
- Réactions anaphylactiques, surtout chez les malades immunodéprimés; rare.

Interactions

- Lorsque des immunoglobulines ont été administrées au cours des trois derniers mois, la vaccination par des vaccins vivants peut être moins efficace, et il peut alors être préférable de reporter la vaccination ou de revacciner plus tard.

Administration et posologie

- La posologie des immunoglobulines est à adapter en fonction du taux d'anticorps du patient, de l'indication et du poids corporel.
- Habituellement, les immunoglobulines sont injectées par voie intramusculaire profonde.
- En cas de troubles de la coagulation ou de traitement par des anticoagulants, l'injection peut se faire par voie sous-cutanée, mais en limitant la quantité injectée.
- Certaines préparations d'immunoglobulines sont administrées en perfusion en cas d'infections très graves secondaires à des déficiences en immunoglobulines congénitales ou acquises, quand une action rapide est requise ou quand des troubles de la coagulation contre-indiquent la voie intramusculaire.

GAMMANORM (Octapharma)

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. inj. i.m./s.c. [flac.]			
1 x 1 g/6 ml	R/a ¹	○	52,37 €
1 x 1,65 g/10 ml	R/a ¹	○	82,62 €
1 x 3,3 g/20 ml	R/a ¹	○	156,00 €

GAMUNEX (MPI)

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 10 g/100 ml	U.H.		[446 €]

HIZENTRA (CSL Behring)

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. inj./perf. s.c. [flac.]			
1 x 1 g/5 ml	R/a ¹	○	54,35 €
1 x 2 g/10 ml	R/a ¹	○	101,07 €
1 x 4 g/20 ml	R/a ¹	○	192,88 €

IQYMUNE (C.A.F. - D.C.F.) ▼

immunoglobulines (plasma humain)			
sol. perf. i.v. [flac.]			
1 x 2 g/20 ml	U.H.		[86 €]
1 x 5 g/50 ml	U.H.		[214 €]
1 x 10 g/100 ml	U.H.		[428 €]
1 x 20 g/200 ml	U.H.		[857 €]

MULTIGAM (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulines (plasma humain)		
sol. perf. i.v. [amp., 5 %]		
1 x 1 g/20 ml	U.H.	[44 €]
sol. perf. i.v. [flac., 5 %]		
1 x 2,5 g/50 ml	U.H.	[107 €]
1 x 5 g/100 ml	U.H.	[214 €]
1 x 10 g/200 ml	U.H.	[428 €]

NANOGAM (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulines (plasma humain)		
sol. perf. i.v. [flac.]		
1 x 1 g/20 ml	U.H.	[60 €]
1 x 2,5 g/50 ml	U.H.	[120 €]
1 x 5 g/100 ml	U.H.	[201 €]
1 x 10 g/200 ml	U.H.	[382 €]
1 x 20 g/400 ml	U.H.	[764 €]

OCTAGAM (Octapharma)

immunoglobulines (plasma humain)		
sol. perf. i.v. [flac.]		
1 x 2 g/20 ml	U.H.	[89 €]
1 x 2,5 g/50 ml	U.H.	[107 €]
1 x 5 g/100 ml	U.H.	[214 €]
1 x 5 g/50 ml	U.H.	[223 €]
1 x 10 g/100 ml	U.H.	[446 €]
1 x 10 g/200 ml	U.H.	[428 €]
1 x 20 g/200 ml	U.H.	[891 €]

PRIVIGEN (CSL Behring)

immunoglobulines (plasma humain)		
sol. perf. i.v. [flac.]		
1 x 2,5 g/25 ml	U.H.	[111 €]
1 x 5 g/50 ml	U.H.	[222 €]
1 x 10 g/100 ml	U.H.	[444 €]
1 x 20 g/200 ml	U.H.	[888 €]

SANDOGLOBULINE (CSL Behring)

immunoglobulines (plasma humain)		
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
6 g + 200 ml solv.	U.H.	[251 €]

12.2.2. IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES CONTRE L'HÉPATITE B

Positionnement

– Pour les spécialités disponibles, la seule indication est la prévention d'une réinfection dans le cadre d'une transplantation hépatique due à une insuffisance hépatique induite par l'hépatite B.

– Pour les deux indications mentionnées ci-dessous, les immunoglobulines doivent être importées de l'étranger [voir *Folia de septembre 2013*]; pour l'indication chez les nouveaux-nés, un remboursement sous certaines conditions est possible.

- En cas de contact avec l'antigène HBs: les immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B sont efficaces si elles sont administrées dans les 7 jours suivant un contact; le vaccin peut être injecté simultanément en un site distinct. La nécessité d'administrer des immunoglobulines contre l'hépatite B après une piqûre accidentelle doit être évaluée individuellement [voir *Folia de septembre 2012*].

- Chez les nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs: les immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B sont administrées dans les 12 heures après la naissance, en même temps que le vaccin contre l'hépatite B (en un site distinct) (voir 12.1.1.7.).

HEPACAF (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulines antihépatite B (plasma humain)		
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]		
1 x 5.000 UI + 100 ml solv.	U.H.	[1.028 €]

ZUTECTRA (Infarama)

immunoglobulines antihépatite B (plasma humain)		
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]		
5 x 500 UI/1 ml	R/b! O	1.223,74 €

12.2.3. IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES CONTRE LA RAGE

Ces immunoglobulines ne sont administrées qu'après avis de l'Institut de Médecine Tropicale [voir www.itg.be/F/conseils-de-voyages/rage et *Folia de novembre 2017*]. Pour le vaccin contre la rage, voir 12.1.1.8. Pour plus d'informations concernant la disponibilité des immunoglobulines contre la rage, voir page 11 sur https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_FR.pdf (4 août 2017)*.

12.2.4. IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES CONTRE LE TÉTANOS

Positionnement

– Ces immunoglobulines sont indiquées en cas de plaie à risque de tétanos chez les personnes non immunes ou en cas de doute quant à l'immunité; une immunisation active par l'anatoxine tétanique est instaurée simultanément (voir *Tableau 12c. dans 12.1.2.1.*).

– Dans le tétanos avéré, des doses curatives élevées de ces immunoglobulines sont administrées.

– Il n'existe plus de spécialité à base d'immunoglobulines antitétaniques en Belgique. Elle peut être importée de l'étranger par le pharmacien sur présentation d'une prescription nominative et d'une déclaration du médecin [voir *Folia de septembre 2013*]. Les immunoglobulines antitétaniques destinées à la trousse d'urgence peuvent être importées sur présentation d'une prescription anonyme accompagnée d'une déclaration du médecin certifiant que le médicament est destiné à la trousse d'urgence [voir *Folia de juin 2013*].

12.2.5. IMMUNOGLOBULINES ANTI-D

Ces immunoglobulines sont extraites du plasma de femmes Rhésus (Rh) négatives immunisées.

Positionnement

– Ces immunoglobulines sont utilisées pour prévenir la formation d'anticorps anti-Rh chez les femmes Rh négatives ayant donné naissance à un enfant Rh positif, ou après une fausse couche ou un avortement, et chez les femmes Rh négatives non enceintes pouvant encore le devenir et qui ont reçu par erreur une transfusion de sang Rh positif.

– L'objectif est de protéger, en cas de grossesse ultérieure, l'enfant Rhésus

positif d'une anémie hémolytique et des complications de celle-ci; une telle administration préventive apporte une protection presque totale.

Effets indésirables

- Légère réaction locale.
- Fièvre: rare.

Administration et posologie

– L'injection doit être effectuée le plus tôt possible, dans les 72 heures après l'accouchement, l'avortement ou la transfusion sanguine.

RHOGAM (Pharma Logistics)

immunoglobulines anti-Rh(D) (plasma humain)
sol. inj. i.m. [ser. préremplie]
1 x 0,3 mg/1 ml R/a O 40,91 €

12.3. Immunomodulateurs

Sont discutés ici :

- les immunosuppresseurs en cas de transplantation
- les médicaments des maladies immunitaires chroniques.

12.3.1. IMMUNOSUPPRESSEURS EN CAS DE TRANSPLANTATION

Sont discutés ici :

- immunoglobulines antilymphocytes
- azathioprine
- basiliximab
- ciclosporine
- acide mycophénolique
- tacrolimus, évérolimus et sirolimus.

Les corticostéroïdes (*voir 5.4.*) sont aussi utilisés dans le cadre de l'immunosuppression. Beaucoup de substances antitumorales (*voir 13. Médicaments antitumoraux*) ont un effet immunosuppresseur, mais leurs effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre leur utilisation en dehors de l'oncologie.

Positionnement

– **Les immunosuppresseurs sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**

– Le but de l'immunosuppression dans la transplantation de tissus ou d'organes est d'empêcher ou de freiner les réactions de rejet (*host versus graft disease*) ou les réactions du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*).

– Les immunosuppresseurs peuvent contrecarrer ou empêcher la réaction immunitaire par différents mécanismes.

– Ces médicaments augmentent le risque d'infections bactériennes, virales, mycotiques et opportunistes.

– Les corticostéroïdes sont utilisés en prophylaxie et dans le traitement du rejet étant donné qu'ils interviennent déjà à un stade précoce de la réponse immunitaire (*voir 5.4.*).

– Les immunoglobulines antilymphocytes et le basiliximab sont produits ou extraits à partir d'une source biologique; ils sont souvent mentionnés sous l'appellation « médicaments biologiques ». Ils sont généralement considérés comme deuxième choix en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux immunosuppresseurs traditionnels.

– L'azathioprine et la ciclosporine sont aussi utilisées dans des maladies immunitaires chroniques (*voir 12.3.2.*).

Grossesse et allaitement

– Les immunosuppresseurs sont en principe contre-indiqués pendant la grossesse et la période d'allaitement. Cette contre-indication s'applique certainement aux immunoglobulines antilymphocytaires, à l'acide mycophénolique, à l'évérolimus et au sirolimus. En ce qui concerne les autres immunosuppresseurs, des données cliniques indiquent que les avantages du traitement chez la mère l'emportent sur le risque limité pour l'enfant.

– Théoriquement, il pourrait y avoir des problèmes lorsque le partenaire de la femme est traité par un immunosuppresseur. **Cela s'applique probablement à l'acide mycophénolique.**

– Allaitement: l'utilisation d'immunoglobulines antilymphocytaires, de ciclosporine, d'acide mycophénolique, d'évérolimus et de sirolimus pendant la période d'allaitement peut avoir des effets néfastes chez l'enfant.

12.3.1.1. Immunoglobulines antilymphocytes

Ces immunoglobulines sont obtenues à partir de lapins immunisés par des lymphocytes humains.

Positionnement

– *Voir 12.3.1.*

Contre-indications

– **Grossesse.**

– Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

– Infection active.

– Thrombocytopénie sévère.

Effets indésirables

– Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres malignités, surtout cutanés.

– Réaction fébrile.

– Thrombopénie.

– Choc anaphylactique (rare), réactions anaphylactoïdes (moins graves mais plus fréquentes).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.1.

GRAFALON (Fresenius Kabi)

immunoglobulines antilymphocytes T
(sérum de lapin)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 100 mg/5 ml U.H. [287 €]

THYMOGLOBULINE (Sanofi Belgium)

immunoglobulines antilymphocytes T
(sérum de lapin)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 25 mg + 5 ml solv. U.H. [174 €]

12.3.1.2. Azathioprine

L'azathioprine est un antagoniste des purines, dérivé de la 6-mercaptopurine.

Positionnement

– Voir 12.3.1.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la mercaptopurine.
- Activité thiopurine S-méthyltransférase très faible ou absente.

Effets indésirables

– L'azathioprine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés.
- Toxicité hématologique: leucopénie, thrombocytopénie (notamment chez les patients présentant une déficience en thiopurine S-méthyltransférase).
- Rarement: hépatotoxicité, cholestase, pancréatite, colite, diverticulite.

Grossesse et allaitement

- Aucun argument en faveur d'un effet tératogène. Déconseillé à partir du 3^{ème} trimestre de grossesse en raison du risque de myélosuppression chez l'enfant. L'infection néonatale par le virus CMV est également possible.
- Si le traitement à l'azathioprine est essentiel pour la santé de la femme, le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.

Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Ralentissement du métabolisme de l'azathioprine avec toxicité hématologique accrue en cas d'association à des inhibiteurs de la xanthine-oxidase (allopurinol, fébuxostat).

Précautions particulières

- Le dosage de l'enzyme thiopurine-S-méthyltransférase est conseillé avant de débuter le traitement.
- Un suivi strict de la formule sanguine s'impose.

AZATHIOPRINE SANDOZ (Sandoz)

azathioprine compr. pellic. (séc.) 30 x 50 mg	R/a ⊖	10,15 €
100 x 50 mg	R/a ⊖	23,11 €

AZATHIOPRIN SANDOZ (Sandoz)

azathioprine compr. pellic. (séc.) 100 x 100 mg	R/a ⊖	33,06 €
---	-------	---------

IMURAN (Aspen)

azathioprine compr. pellic. Mitis 100 x 25 mg	R/a ⊚	17,09 €
compr. pellic. (séc.) 100 x 50 mg	R/a ⊚	26,14 €

IMURAN (PI-Pharma)

azathioprine compr. pellic. (séc.) 100 x 50 mg (importation parallèle)	R/a ⊚	23,83 €
---	-------	---------

12.3.1.3. Basiliximab

Le basiliximab est un anticorps monoclonal de souris humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2.

Positionnement

– Voir 12.3.1.

Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Infection active.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Aussi: troubles gastro-intestinaux, hypertension, anémie, rarement réactions allergiques sévères.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.1.

SIMULECT (Novartis Pharma)

basiliximab (biosynthétique) sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.] 1 x 20 mg + 5 ml solv. U.H.		[857 €]
--	--	---------

12.3.1.4. Ciclosporine

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine, et inhibe ainsi l'activation des lymphocytes T.

Positionnement

– Voir 12.3.1.

Contre-indications

- **Grossesse.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- En cas d'usage en présence d'un syndrome néphrotique, d'arthrite rhumatoïde et de psoriasis: hypertension non contrôlée, infections non contrôlées, pathologies malignes.

Effets indésirables

- **La ciclosporine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés.
- Hypertension.
- Néphrotoxicité.
- Hirsutisme.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.

Interactions

- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques et d'AINS.
- Risque accru de toxicité musculaire provoquée par les statines.
- La ciclosporine est un substrat du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Un contrôle des concentrations dans le sang complet s'impose.
- La fonction rénale et la tension artérielle doivent être contrôlées.

NEORAL-SANDIMMUN (Novartis Pharma)

ciclosporine caps. molle			
60 x 10 mg	R/a ⊕	17,54 €	
50 x 25 mg	R/a ⊕	29,56 €	
50 x 50 mg	R/a ⊕	49,59 €	
50 x 100 mg	R/a ⊕	82,75 €	
sol.			
50 ml 100 mg/1 ml	R/a ⊕	94,70 €	

NEORAL-SANDIMMUN (PI-Pharma)

ciclosporine caps. molle			
50 x 25 mg	R/a ⊕	29,56 €	
50 x 50 mg	R/a ⊕	49,59 €	
50 x 100 mg	R/a ⊕	82,75 €	
(importation parallèle)			

SANDIMMUN (Novartis Pharma)

ciclosporine sol. perf. à diluer i.v. [amp.]			
10 x 250 mg/5 ml	R/a ⊕	66,88 €	

12.3.1.5. Acide mycophénolique

L'acide mycophénolique est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH), une enzyme-clé dans la synthèse de la guanosine.

Positionnement

- Voir 12.3.1.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- **L'acide mycophénolique est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés.
- Leucopénie, anémie.
- Troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.

- L'acide mucophénolique a un effet tératogène, abortif et mutagène. Si l'acide mycophénolique est utilisé chez les femmes ou les hommes, la contraception est recommandée avant le début du traitement, pendant le traitement et 6 semaines plus tard.

CELLCEPT (Roche) ∇ G₁∅

mycophénolate, mofétil compr. pellic.			
150 x 500 mg	R/a ⊕	140,24 €	
gél.			
300 x 250 mg	R/a ⊕	140,24 €	
sirop susp. (pdr)			
175 ml 1 g/5 ml	R/a ⊕	76,49 €	
mycophénolate, mofétil (sous forme de chlorhydrate)			
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
4 x 500 mg	U.H.		[31 €]

MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE (Accord) ∇ G₁∅

mycophénolate, mofétil (sous forme de chlorhydrate)			
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]			
4 x 500 mg	U.H.		[41 €]

MYCOPHENOLAT MOFETIL SANDOZ (Sandoz) ∇ G₁∅

mycophénolate, mofétil compr. pellic.			
150 x 500 mg	R/a ⊕	137,68 €	
gél.			
300 x 250 mg	R/a ⊕	137,44 €	

MYFENAX (Teva) ∇ G₁∅

mycophénolate, mofétil compr. pellic.			
150 x 500 mg	R/a ⊕	140,24 €	
gél.			
300 x 250 mg	R/a ⊕	140,24 €	

MYFORTIC (Novartis Pharma) ▽ Ω

acide mycophénolique (sodium)		
compr. gastro-résist.		
120 x 180 mg	R/a Ω	95,96 €
120 x 360 mg	R/a Ω	188,23 €

12.3.1.6. Évérolimus, sirolimus et tacrolimus

Ces médicaments sont des analogues de la ciclosporine.

Le temsirolimus, qui est utilisé exclusivement en oncologie, est discuté en 13.8.

Positionnement

- Voir 12.3.1.
- L'évérolimus et le sirolimus sont aussi utilisés, à doses élevées, en oncologie (pour l'évérolimus, voir 13.8.; pour le sirolimus, cette indication ne figure pas dans le RCP).
- Le tacrolimus est aussi disponible pour l'application cutanée dans la dermatite atopique (voir 15.11.).

Contre-indications

- Grossesse pour l'évérolimus et le sirolimus.
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Tacrolimus: hypersensibilité aux macrolides.

Effets indésirables

- L'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves, entre autres diminution de la résistance contre tout type d'infection, apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés.
- Tacrolimus: aussi entre autres hypertension, neuropathies, néphrotoxicité, hépatotoxicité, diabète, perte de magnésium et de potassium.
- Évérolimus et sirolimus: aussi entre autres œdèmes périphériques, troubles gastro-intestinaux, hépatiques et hématologiques, et hyperlipidémie.

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Une baisse de la fécondité masculine ne peut être exclue.

Interactions

- L'évérolimus, le tacrolimus et le sirolimus sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Un contrôle des concentrations dans le sang complet est indiqué.

Évérolimus

CERTICAN (Novartis Pharma)

évérolimus		
compr.		
60 x 0,25 mg	R/a Ω	140,62 €
60 x 0,5 mg	R/a Ω	272,01 €
60 x 0,75 mg	R/a Ω	403,37 €

Sirolimus

RAPAMUNE (Pfizer)

sirolimus		
compr. enr.		
100 x 1 mg	R/a Ω	372,66 €
30 x 2 mg	R/a Ω	227,87 €
sol.		
60 ml 1 mg/1 ml	R/a Ω	227,87 €

Tacrolimus

ADOPORT (Sandoz) ▽

tacrolimus		
gél.		
100 x 0,5 mg	R/a Θ	66,23 €
100 x 1 mg	R/a Θ	105,78 €
100 x 2 mg	R/a Θ	202,30 €
100 x 5 mg	R/a Θ	466,57 €

ADVAGRAF (Astellas)

tacrolimus		
gél. lib. prol.		
100 x 0,5 mg	R/a Θ	67,41 €
100 x 1 mg	R/a Θ	107,70 €
100 x 3 mg	R/a Θ	296,83 €
100 x 5 mg	R/a Θ	475,65 €

PROGRAFT (Astellas)

tacrolimus		
gél.		
100 x 0,5 mg	R/a Θ	67,41 €
100 x 1 mg	R/a Θ	107,70 €
100 x 5 mg	R/a Θ	475,65 €
tacrolimus		
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]		
10 x 5 mg/1 ml	U.H.	[438 €]

12.3.2. MÉDICAMENTS DES MALADIES IMMUNITAIRES CHRONIQUES

Sont discutés ici:

- Les inhibiteurs du TNF
- Les antagonistes de l'interleukine
- Les interférons
- Les immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques
- Les inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)
- Divers immunomodulateurs.

Les corticostéroïdes (voir 5.4.), le léflunomide (voir 9.2.2.), le méthotrexate (voir 12.2.1.), l'azathioprine (voir 12.3.1.2.), la ciclosporine (voir 12.3.1.4.) et la pirféridone (voir 4.3.3.) ont aussi un effet immunosuppresseur

et sont parfois utilisés dans les maladies immunitaires chroniques.

Positionnement

– Les maladies immunitaires chroniques comprennent entre autres la sclérose en plaques (voir 10.14.), les maladies inflammatoires de l'intestin (voir 3.7.), les glomérulonéphrites, la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.), les spondylarthrites, le lupus érythémateux et le psoriasis (voir 15.7.).

– Beaucoup d'antitumoraux (voir 13. Médicaments antitumoraux) ont un effet immunosuppresseur mais leurs effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre un usage en dehors de l'oncologie.

Indications (synthèse du RCP)

– Étant donné les indications très spécifiques de ces médicaments, celles-ci sont mentionnées de façon concise dans la rubrique «Indications». Pour plus d'informations, nous renvoyons aux RCP.

Grossesse et allaitement

– Pour la plupart de ces médicaments, il existe très peu de données sur l'innocuité pendant la grossesse. Certains sont contre-indiqués ou déconseillés à partir du 3^{ème} trimestre de la grossesse, pour d'autres il existe des données limitées mais rassurantes. Le RCP doit être consulté quant à la durée de la contraception après l'arrêt du traitement avec des spécialités qui sont contre-indiquées.

Effets indésirables

– Sensibilité accrue aux infections.
– Apparition d'affections malignes, entre autres des lymphomes, ne pouvant être exclue pour aucun immunosuppresseur. Dans la plupart des affections inflammatoires chroniques, il existe cependant déjà un risque accru de cancer, surtout de lymphome et de cancer de la peau.

12.3.2.1. Inhibiteurs du TNF

L'adalimumab, le certolizumab, l'éta-nercept, le golimumab et l'infliximab sont des inhibiteurs du TNF (*Tumor Necrosis Factor*), une cytokine impliquée dans les processus inflammatoires. Ils exercent un effet immunomodulateur prononcé.

Positionnement

– Voir 12.3.2.; concernant la polyarthrite rhumatoïde, voir 9.2.; concernant les affections inflammatoires de l'intestin,

voir 3.7.; concernant le psoriasis, voir 15.7.

– Les inhibiteurs du TNF ne sont en principe utilisés que dans des affections évolutives graves après échec des traitements classiques (par le méthotrexate p. ex.), et souvent en association (p.ex. au méthotrexate).

Indications (synthèse du RCP)

– Adalimumab: certaines formes de douleurs articulaires, d'uvéïte, de psoriasis et d'affection inflammatoire de l'intestin.

– Certolizumab: certaines formes de douleurs articulaires et de psoriasis.

– Etanercept: certaines formes de douleurs articulaires et de psoriasis.

– Golimumab: certaines formes de douleurs articulaires et d'affection inflammatoire de l'intestin.

– Infliximab: certaines formes de douleurs articulaires, de psoriasis et d'affection inflammatoire de l'intestin.

Contre-indications

– Infection bactérienne ou virale active, entre autres tuberculose active.

– Insuffisance cardiaque modérée à sévère.

– Vaccination par un vaccin vivant. L'administration d'un vaccin vivant est déconseillée pendant les 6 premiers mois de vie chez les nourrissons exposés in utero à un inhibiteur du TNF.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2.

– Réactions au site d'injection en cas d'injection sous-cutanée.

– Réactions cutanées, entre autres prurit et déclenchement d'un psoriasis.

– Céphalées, vertiges, neuropathies.

– Troubles gastro-intestinaux.

– Sensibilité accrue aux infections et réactivation de la tuberculose [voir *Folia de juin 2002 et Folia de septembre 2005*].

– Réactions allergiques.

– Aggravation (et peut-être déclenchement) d'une insuffisance cardiaque sévère.

– Suspicion d'un effet cancérigène (lymphomes surtout) [voir *Folia de janvier 2010*], bien que les données récentes soient rassurantes. Dans la plupart des maladies inflammatoires chroniques, il existe déjà un risque accru de cancer, surtout de lymphomes et de cancer de la peau.

– Aggravation (et peut-être déclenchement) d'affections démyélinisantes comme la sclérose en plaques.

– Troubles hématologiques parfois graves (dépression médullaire): très rare.

– Infliximab: aussi réactions à la perfusion, notamment des réactions anaphylactiques (pouvant aller jusqu'au choc) pendant ou quelques heures après la perfusion (fréquentes dans les premiers mois du traitement ou après réinstauration du traitement). Des réactions d'hypersensibilité tardives (3 à 12 jours après l'administration) peuvent survenir, surtout après réinstauration du traitement après plusieurs années.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

– Avec les inhibiteurs du TNF, il existe une expérience limitée, avec des résultats rassurants; ceci est surtout valable pour l'adalimumab et le certolizumab. Cependant, il existe très peu de données sur le golimumab. **L'utilisation n'est pas recommandée à partir du 3^{ème} trimestre de grossesse en raison d'un risque d'immunosuppression chez l'enfant.**

– L'administration d'un vaccin vivant est déconseillée pendant les 6 premiers mois de vie chez les nourrissons exposés in utero à un inhibiteur du TNF.

Précautions particulières

– Avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur du TNF, il convient de rechercher une tuberculose (anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, le cas échéant, de traiter une tuberculose latente pendant 6 mois. En cas de tuberculose active chez un patient traité par un inhibiteur du TNF, celui-ci doit être interrompu [voir *Folia de septembre 2005*].

– Lors d'un traitement par un inhibiteur du TNF, il est déconseillé, comme pour tous les immunosuppresseurs, d'administrer un vaccin à base de bactéries ou de virus vivants.

– La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'affection maligne; on préconise souvent 5 ans de rémission complète avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur du TNF.

Adalimumab

AMGEVITA (Amgen) ▼ ▼

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
1 x 20 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	168,37 €
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €
sol. inj. s.c. SureClick [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €

HULIO (Mylan) ▼ ▼

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [flac.]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €

HUMIRA (AbbVie) ▼

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 20 mg/0,2 ml	R/b!	⊖	363,50 €
2 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	717,74 €
6 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	2.025,86 €
1 x 80 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	717,74 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	717,74 €
6 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	2.025,86 €
1 x 80 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	717,74 €

IMRALDI (Biogen) ▼ ▼

adalimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €

Certolizumab

CIMZIA (UCB) ▼

certolizumab, pégol (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b!	○	979,64 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b!	○	979,64 €

Étanercept

BENEPALI (Biogen) ▼ ▼

étanercept (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
4 x 25 mg/0,5 ml	R/b!	⊖	309,77 €
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	615,74 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.795,96 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	615,74 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.795,96 €

ENBREL (Pfizer) ▼

étanercept (biosynthétique)			
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]			
4 x 10 mg + 1 ml solv.	R/b!	⊖	160,87 €
4 x 25 mg + 1 ml solv.	R/b!	⊖	384,91 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
4 x 25 mg/0,5 ml	R/b!	⊖	384,91 €
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	767,39 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	2.152,78 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	767,39 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	2.152,78 €

Golimumab

SIMPONI (MSD)

golimumab (biosynthétique)			
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b!	○	1.059,98 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	○	1.059,98 €
sol. inj. s.c. SmartJect [stylo prérempli]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b!	○	1.059,98 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	○	1.059,98 €

Infliximab

FLIXABI (Biogen) ▼ ▽

infiximab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [405 €]

INFLECTRA (Hospira) ▽

infiximab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [412 €]

REMICADE (MSD)

infiximab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [405 €]

REMSIMA (Mundipharma) ▽

infiximab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [405 €]

ZESSLY (Sandoz) ▼ ▽

infiximab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [405 €]

12.3.2.2. Antagonistes des interleukines

Les antagonistes des interleukines se lient à des récepteurs spécifiques des interleukines et inhibent l'activité biologique des interleukines (IL) en question, avec inhibition du processus inflammatoire.

Les antagonistes des interleukines suivants sont discutés ici:

- anakinra (dirigé contre IL-1 α et IL-1 β)
- brodalumab (dirigé contre IL-17A)
- canakinumab (dirigé contre IL-1 β)
- guselkumab (dirigé contre IL-23)
- ixékizumab (dirigé contre IL-17A)
- sarilumab (dirigé contre IL-6)
- sécukinumab (dirigé contre IL-17A)
- siltuximab (dirigé contre IL-6)
- tocilizumab (dirigé contre IL-6)
- ustékinumab (dirigé contre IL-12 et IL-23)

Le basiliximab (dirigé contre IL-2) est discuté avec les immunosuppresseurs en cas de transplantation (voir 12.3.1.3.).

Positionnement

– Voir 12.3.2.

– En ce qui concerne l'arthrite chronique, voir 9.2.; en ce qui concerne le psoriasis, voir 15.7.; en ce qui concerne la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, voir 3.7.

– Les antagonistes des interleukines ne sont en principe utilisés que dans des affections graves après échec des médicaments classiques.

Indications (synthèse du RCP)

– Anakinra: certaines formes de douleurs articulaires et de syndromes auto-inflammatoires.

– Brodalumab: certaines formes de psoriasis.

– Canakinumab: certaines formes de syndromes périodique de fièvre et de douleurs articulaires.

– Guselkumab: certaines formes de psoriasis.

– Ixékizumab: certaines formes de douleurs articulaires et de psoriasis.

– Sarilumab: certaines formes de douleurs articulaires.

– Sécukinumab: certaines formes de douleurs articulaires et de psoriasis.

– Siltuximab: maladie de Castleman.

– Tocilizumab: certaines formes de douleurs articulaires.

– Ustékinumab: certaines formes de maladies intestinales.

Contre-indications

– **Grossesse** (sauf probablement pour le ticilizumab).

– Infection active.

– Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

– Brodalumab: aussi maladie de Crohn active.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., p.ex. sensibilité accrue aux infections.

– Anakinra: aussi réactions au site d'injection; troubles hématologiques (par ex. neutropénie) troubles de la fonction hépatique.

– Brodalumab: aussi réactions au site d'injection, arthralgie, céphalées, fatigue, douleurs oropharyngées, nausées, diarrhées.

– Canakinumab: aussi réactions au site d'injection, troubles hématologiques (p.ex. neutropénie), troubles de la fonction hépatique.

– Guselkumab: aussi urticaire, réactions au site d'injection, troubles hépatiques.

– Ixékizumab: aussi urticaire, réactions au site d'injection.

– Sarilumab: aussi troubles hématologiques (p.ex. neutropénie), troubles gastro-intestinaux, troubles hépatiques, diverticulite avec perforation, troubles lipidiques, réactions liées à la perfusion.

– Sécukinumab: aussi urticaire, réactions allergiques parfois graves.

– Siltuximab: aussi réactions allergiques parfois graves, affections buccodentaires, rash.

– Tocilizumab: aussi troubles hématologiques (p.ex. neutropénie), troubles gastro-intestinaux; troubles hépatiques, diverticulite avec perforation; troubles lipidiques; réactions liées à la perfusion.

– Ustékinumab: aussi réactions allergiques parfois graves; réactions au site d'injection.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2. La grossesse est une contre-indication.

– Il existe encore très peu de données chez l'homme.

– Pour le tocilizumab, données limitées mais rassurantes.

Interactions

– L'utilisation simultanée d'anakinra et de canakinumab avec un inhibiteur du TNF est déconseillée (risque accru d'infections graves).

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être détectée (par anamnèse, intradermo-réaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

– Brodalumab: des cas d'idées ou de comportements suicidaires ont été rapportés lors des études mais un lien causal n'a pas été établi.

Anakinra

KINERET (Swedish Orphan) ▽ Ω

anakinra (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
28 x 100 mg/0,67 ml U.H. [930 €]

Brodalumab

KYNTHEUM (Leo) ▼

brodalumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
2 x 210 mg/1,5 ml R/b! ○ 1.120,92 €

Canakinumab

ILARIS (Novartis Pharma) ▽

canakinumab (biosynthétique)
sol. inj. (pdr) s.c. [flac.]
1 x 150 mg U.H. [10.828 €]

Guselkumab

TREMFYA (Janssen-Cilag) ▼

guselkumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 100 mg/1 ml R/b! ○ 2.175,66 €

Ixékizumab

TALTZ (Eli Lilly) ▼

ixékizumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 80 mg/1 ml R/b! ○ 1.043,56 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]
1 x 80 mg/1 ml R/b! ○ 1.043,56 €

Sarilumab

KEVZARA (Sanofi-Aventis) ▼ ▽

sarilumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
2 x 150 mg/1,14 ml R/b! ○ 1.019,55 €
2 x 200 mg/1,14 ml R/b! ○ 1.019,55 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]
2 x 150 mg/1,14 ml R/b! ○ 1.019,55 €
2 x 200 mg/1,14 ml R/b! ○ 1.019,55 €

Sécukinumab

COSENTYX (Novartis Pharma) ▼

sécukinumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 150 mg/1 ml R/b! ○ 565,09 €
2 x 150 mg/1 ml R/b! ○ 1.120,92 €
sol. inj. s.c. [stylo préremplie]
1 x 150 mg/1 ml R/b! ○ 565,09 €
2 x 150 mg/1 ml R/b! ○ 1.120,92 €

Siltuximab

SYLVANT (Janssen-Cilag) ▼

siltuximab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [535 €]
1 x 400 mg U.H. [2.141 €]
(médicament orphelin)

Tocilizumab

ROACTEMRA (Roche) ▽

tocilizumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
4 x 162 mg/0,9 ml R/b! ○ 1.019,55 €
sol. inj. s.c. ACTPen [stylo préremplie]
4 x 162 mg/0,9 ml R/b! ○ 1.019,55 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
4 x 80 mg/4 ml U.H. [592 €]
4 x 200 mg/10 ml U.H. [1.481 €]
4 x 400 mg/20 ml U.H. [2.962 €]

Ustékinumab

STELARA (Janssen-Cilag)

ustékinumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 45 mg/0,5 ml R/b! ○ 3.203,07 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 45 mg/0,5 ml R/b! ○ 3.203,07 €
1 x 90 mg/1 ml R/b! ○ 3.203,07 €
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 130 mg/26 ml U.H. [3.157 €]

12.3.2.3. Interférons

Il s'agit des (peg)interférons alfa et (peg)interférons bêta.

Les interférons sont des cytokines avec des propriétés immunostimulantes, antivirales, antiprolifératives et antiangio-

géniques. Les peginterférons sont des interférons conjugués au polyéthylène glycol dans le but d'augmenter leur durée de demi-vie.

Positionnement

- Les interférons β-1a et β-1b diminuent la fréquence et la gravité des poussées chez certains patients atteints de sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions; un effet sur la progression à long terme de l'affection n'a pas été démontré (voir 10.14.).
- Certains interférons sont aussi utilisés dans le cadre de l'hépatite B chronique (voir 11.4.4.), de l'hépatite C chronique (voir 11.4.5. et Folia de septembre 2014) et dans des affections malignes.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques, hépatite B, hépatite C, malignités hématologiques (voir RCP).

Contre-indications

- **Grossesse**, sauf probablement pour l'interféron α.
- Interféron α et peginterféron α: entre autres troubles sévères de la fonction hépatique et cardiopathies sévères (voir RCP des spécialités concernées).
- Interféron β et peginterféron β: aussi dépression sévère.
- Interféron α: aussi insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- La plupart des informations disponibles sur les effets indésirables concernent les interférons α; les effets indésirables des autres interférons semblent comparables.
- Syndrome grippal, fatigue.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles thyroïdiens.
- Troubles psychiatriques (dépression, agitation).
- Neuropathies.
- Troubles de la coagulation (rare).

Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2. Pour l'interféron α, données limitées mais rassurantes.

Interféron alfa

INTRONA (MSD) G₁D

interféron alfa-2b (biosynthétique)
sol. inj./perf. i.v./s.c. [flac.]
2 x 25 MUI/2,5 ml R/a!b! O 268,03 €

PEGASYS (Roche) G₁D

(peg)interféron alfa-2a (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
4 x 180 µg/0,5 ml R/b! O 692,31 €

ROFERON A (Roche) G₁D

interféron alfa-2a (biosynthétique)
sol. inj. i.m./s.c. [ser. préremplie]
6 x 3 MUI/0,5 ml R/a!b! O 109,24 €
6 x 6 MUI/0,5 ml R/a!b! O 200,34 €
6 x 9 MUI/0,5 ml R/a!b! O 295,74 €

Interféron bêta

AVONEX (Biogen)

interféron bêta-1a (biosynthétique)
sol. inj. i.m. [stylo prérempli]
4 x 30 µg/0,5 ml R/b! O 650,02 €

BETAFERON (Bayer)

interféron bêta-1b (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
15 x 250 µg + 1 ml solv. R/b! O 619,18 €

PLEGRIDY (Biogen) ▼

phase I
(peg)interféron bêta-1a (biosynthétique) 63 µg/0,5 ml
sol. inj. s.c. [ser. préremplie] (1)

phase II
(peg)interféron bêta-1a (biosynthétique) 94 µg/0,5 ml
sol. inj. s.c. [ser. préremplie] (1)
2 (1+1) R/b! O 698,67 €

phase I
(peg)interféron bêta-1a (biosynthétique) 63 µg/0,5 ml
sol. inj. s.c. [stylo prérempli] (1)

phase II
(peg)interféron bêta-1a (biosynthétique) 94 µg/0,5 ml
sol. inj. s.c. [stylo prérempli] (1)
2 (1+1) R/b! O 698,67 €

(peg)interféron bêta-1a (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
2 x 125 µg/0,5 ml R/b! O 698,67 €
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
2 x 125 µg/0,5 ml R/b! O 698,67 €

REBIF (Merck)

interféron bêta-1a (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [cart.]
4 x 1,5 ml 22 µg/0,5 ml R/b! O 702,33 €
4 x 1,5 ml 44 µg/0,5 ml R/b! O 792,35 €
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
12 x 22 µg/0,5 ml R/b! O 702,33 €
12 x 44 µg/0,5 ml R/b! O 792,35 €

Interféron gamma

La spécialité Immukine® n'est plus commercialisée depuis mai 2018.

12.3.2.4. Immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques

Les interférons sont discutés en 12.3.2.3. Le daclizumab a été retiré du marché depuis avril 2018 [voir Folia d'avril 2018].

12.3.2.4.1. Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal contre la glycoprotéine CD52 à la surface des lymphocytes.

Positionnement

– Le rapport bénéfice/risque de l'alemtuzumab dans la sclérose en plaques n'est pas clair et ce n'est pas un médicament de premier choix (voir 10.14. et *Folia de février 2015*).

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Infection par le VIH.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
– Troubles hématologiques.
– Réactions liées à la perfusion.
– Pathologies auto-immunes (purpura thrombopénique immun, troubles thyroïdiens, néphropathie).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.
– **Allaitement: il n'existe pas de données chez l'homme, mais il peut y avoir un risque d'effets indésirables pour l'enfant lors de l'utilisation pendant la période d'allaitement.**

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être détectée (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

LEMTRADA (Sanofi Belgium) ▽

alemtuzumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 12 mg/1,2 ml U.H. [6.920 €]

12.3.2.4.2. Fumarate de diméthyle

Le fumarate de diméthyle possède des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires.

Positionnement

– Le rapport bénéfice/risque du fumarate de diméthyle (Tecfidera®) dans la sclérose en plaques n'est pas clair (voir 10.14. et *Folia d'octobre 2015*).
– Le fumarate de diméthyle (Skilarence®) peut être utilisé dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte. Sa place

par rapport aux autres traitements n'est pas claire (voir 15.7.).

Indications (synthèse du RCP)

– Tecfidera®: certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).
– Skilarence®: formes modérées à sévères de psoriasis en plaques nécessitant un traitement systémique.

Contre-indications

– **Grossesse.**
– Skilarence®: aussi allaitement, troubles gastro-intestinaux graves, insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
– Bouffées vasomotrices.
– Troubles gastro-intestinaux.
– Réactions cutanées.
– Lymphopénie.
– Troubles rénaux.
– Augmentation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

SKILARENCE (Almirall) ▽

fumarate de diméthyle compr. gastro-résist. 42 x 30 mg	R/b! ○	111,99 €
90 x 120 mg	R/b! ○	229,39 €

TECFIDERA (Biogen)

fumarate de diméthyle gél. gastro-résist. 14 x 120 mg	R/b! ○	304,09 €
56 x 240 mg	R/b! ○	1.188,62 €

12.3.2.4.3. Fingolimod

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate.

Positionnement

– Le rapport bénéfice/risque du fingolimod dans la sclérose en plaques n'est pas clair (voir 10.14. et *Folia de janvier 2018*).

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse.**
– Infection active.
– Immunodéficience congénitale ou acquise.
– Pathologies malignes actives.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Bradycardie (parfois prononcée), bloc auriculo-ventriculaire, surtout dans les 6 heures suivant la première administration.
- Oedème maculaire.
- Troubles hépatiques.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

Interactions

– Fingolimod est un substrat de CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

GILENYA (Novartis Pharma) ▼ ▽
 fingolimod (chlorhydrate)
 gél.
 28 x 0,5 mg U.H. [1.725 €]

12.3.2.4.4. Glatiramère, acétate

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique qui présente des similitudes avec la myéline.

Positionnement

– Il n'existe pas de preuve quant à l'effet du glatiramère sur la durée ou la gravité des poussées, ni sur la progression de la sclérose en plaques (voir 10.14.).

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Réactions locales au site d'injection.
- Vasodilatation, douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2. Données limitées mais rassurantes.

COPAXONE (Teva)
 glatiramère, acétate
 sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
 28 x 20 mg/1 ml R/b! O 694,51 €
 12 x 40 mg/1 ml R/b! O 751,61 €

12.3.2.4.5. Natalizumab

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé.

Positionnement

– Concernant la sclérose en plaques, voir 10.14.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

- Infection active.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Traitement par un interféron β ou l'acétate de glatiramère.
- Pathologies malignes actives.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Réactions liées à la perfusion: vertiges, nausées, urticaire et rigidité (fréquent).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients traités préalablement par des immunosuppresseurs: rare mais pouvant être fatale.
- Toxicité hépatique.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2. Données limitées mais rassurantes.

TYSABRI (Biogen) ▼ ▽
 natalizumab (biosynthétique)
 sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
 1 x 300 mg/15 ml U.H. [1.608 €]

12.3.2.4.6. Ocrélizumab

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé contre les lymphocytes B exprimant le CD-20.

Positionnement

– Concernant la sclérose en plaques, voir 10.14. L'ocrélizumab est le premier médicament enregistré dans le traitement de la sclérose en plaques primaire progressive mais son efficacité n'est pas clairement démontrée.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

- Infection active.
- Déficit immunitaire sévère.
- Affection maligne évolutive.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., p.ex. sensibilité accrue aux infections.
- Réactions liées à la perfusion.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive chez des patients traités préalablement par des immunosuppresseurs: rare mais pouvant être fatale.

Grossesse et allaitement– **Voir 12.3.2.**

– L'utilisation de l'ocrélizumab est déconseillée pendant la période de la grossesse et de l'allaitement.

OCREVUS (Roche) ▼

ocrélizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 300 mg/10 ml U.H. [6.360 €]

12.3.2.4.7. Tériflunomide

Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, un immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires, qui est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.2.).

Positionnement

– Le rapport bénéfice/risque du tériflunomide dans la sclérose en plaques n'est pas clair [voir 10.14. et *Folia de décembre 2014*].

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– *Voir 12.3.2.*, entre autres sensibilité accrue aux infections.
– Troubles gastro-intestinaux, entre autres diarrhée.
– Perte de cheveux.
– Hépatotoxicité.
– Troubles hématologiques.
– Problèmes respiratoires (entre autres pneumopathie interstitielle, rare).
– Hypertension.

Grossesse et allaitement

– **Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénicité. Une contraception s'impose pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à deux ans après l'arrêt de celui-ci.** Avant même le désir de grossesse, les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être inférieures à 0,02 mg/l, lors de 2 mesures consécutives avec un intervalle d'au moins 14 jours.
– **Le tériflunomide est également contre-indiqué pendant la période d'allaitement.**

Interactions

– Accélération de l'excrétion du tériflunomide par la colestyramine, ce qui peut

être utile en cas de toxicité ou de désir de grossesse.

– Le tériflunomide est un inducteur du CYP1A2 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être détectée (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

AUBAGIO (Sanofi Belgium) ▽

tériflunomide
compr. pellic.
28 x 14 mg R/b! ○ 807,93 €

12.3.2.5. Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologique)

Le baricitinib et le tofacitinib sont des inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK). D'autres inhibiteurs de protéines kinases sont utilisés en oncologie et sont repris en 13.7.

Positionnement

– En ce qui concerne l'arthrite rhumatoïde, *voir 9.2.*

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de polyarthrite rhumatoïde (voir RCP).

Contre-indications

– Infection active, entre autres tuberculose; tuberculose latente.
– **Grossesse.**
– Tofacitinib: aussi insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– *Voir 12.3.2.*, entre autres sensibilité accrue aux infections.
– Troubles lipidiques.
– Troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytose).
– Troubles gastro-intestinaux, troubles hépatiques.
– Baricitinib: aussi thrombo-embolie veineuse.
– Tofacitinib: aussi céphalées, hypertension.

Grossesse et allaitement

– *Voir 12.3.2.*
– Un risque d'effets néfastes chez l'enfant lors de l'utilisation pendant la période d'allaitement ne peut être exclu.

Interactions

– Le tofacitinib est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être détectée (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
 – L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement par baricitinib et tofacitinib.

Baricitinib

OLUMIANT (Eli Lilly) ▼ ▽

baricitinib	
compr. pellic.	
28 x 2 mg	R/b! [†] ○ 1.046,30 €
84 x 2 mg	R/b! [†] ○ 2.498,18 €
28 x 4 mg	R/b! [†] ○ 1.046,30 €
84 x 4 mg	R/b! [†] ○ 2.498,18 €

Tofacitinib

XELJANZ (Pfizer) ▼ ▽

tofacitinib (citrale)	
compr. pellic.	
56 x 5 mg	R/b! [†] ○ 1.046,30 €
180 x 5 mg	R/b! [†] ○ 2.675,95 €
182 x 5 mg	R/b! [†] ○ 2.705,57 €

12.3.2.6. Immunomodulateurs divers

12.3.2.6.1. Abatacept

L'abatacept inhibe l'activation des lymphocytes T et diminue ainsi entre autres la production de certaines cytokines.

Positionnement

– Concernant la polyarthrite rhumatoïde, voir 9.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de polyarthrite rhumatoïde, psoriasique et juvénile (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse.**
 – Infection active.
 – Utilisation concomitante d'un inhibiteur du TNF (risque accru d'infections graves).

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections pouvant être graves.
 – Céphalées, nausées: fréquent.

– Réactions liées à la perfusion (p.ex.céphalées, vertiges, élévation de la pression artérielle).

Grossesse et allaitement

– **Voir 12.3.2.**
 – L'abatacept reste présent dans l'organisme jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
 – Un risque d'effets néfastes chez l'enfant lors de l'utilisation pendant la période d'allaitement ne peut être exclu.

Précautions particulières

– L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement par abatacept et jusqu'à 3 mois après l'arrêt d'un traitement.
 – Avant l'instauration d'un traitement par l'abatacept, il convient de rechercher une tuberculose latente (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax); en présence d'une tuberculose, des tuberculostatiques doivent être instaurés avant le début du traitement par l'abatacept.

ORENCIA (Bristol-Myers Squibb)

abatacept (biosynthétique)	
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]	
4 x 125 mg/1 ml	R/b! [†] ○ 1.060,58 €
sol. inj. s.c. ClickJect [stylo prérempli]	
4 x 125 mg/1 ml	R/b! [†] ○ 1.060,58 €
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]	
1 x 250 mg	U.H. [368 €]

12.3.2.6.2. Aprémilast

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4.

Positionnement

– Concernant le psoriasis, voir 15.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de psoriasis et arthrite psoriasique (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse.**

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
 – Diarrhée, nausées.
 – Perte de poids.
 – Idées suicidaires et comportements suicidaires.

Grossesse et allaitement

– **Voir 12.3.2.**
 – Un risque d'effets néfastes chez l'enfant lors de l'utilisation pendant la période d'allaitement ne peut être exclu.

Interactions

– L'aprémilast est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

OTEZLA (Celgene) ▼ G_{II}

phase I

aprémilast 10 mg
compr. pellic. (4)

phase II

aprémilast 20 mg
compr. pellic. (4)

phase III

aprémilast 30 mg
compr. pellic. (19)
27 (4+4+19)

R/b! ○ 386,86 €

aprémilast
compr. pellic.
56 x 30 mg

R/b! ○ 792,43 €

12.3.2.6.3. Bélimumab

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain contre la protéine BLyS (un facteur de survie des lymphocytes B).

Positionnement

– Le bélimumab n'entre en ligne de compte que pour le traitement adjuvant du lupus érythémateux systémique actif grave après échec du traitement standard (AINS, autres immunosuppresseurs) [voir *Folia de janvier 2018*].

Indications (synthèse du RCP)

– Lupus érythémateux systémique actif (voir RCP).

Contre-indications

- Grossesse.
- Infection active.
- Vaccination avec des vaccins vivants.

Effets indésirables

- Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.
- Réactions allergiques parfois graves.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles hématologiques, p.ex. neutropénie.
- Insomnie.
- Réactions liées à la perfusion.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

BENLYSTA (GSK) ▼bélimumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 120 mg U.H. [138 €]
1 x 400 mg U.H. [460 €]**12.3.2.6.4. Éculizumab**

L'éculizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé (IgG).

Indications (synthèse du RCP)

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- Syndrome hémolytique et urémique atypique.
- Myasthénie grave réfractaire.

Contre-indications

– Infection à *N. meningitidis*; patients non vaccinés contre *N. meningitidis*.

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2. Données limitées mais rassurantes.

SOLIRIS (Alexion) ▼éculizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 300 mg/30 ml U.H. [4.535 €]
(médicament orphelin)**12.3.2.6.5. Inosine-pranobex****Positionnement**

– L'inosine pranobex stimulerait les réponses immunitaires en influençant les réactions immunitaires cellulaires.

Indications (synthèse du RCP)

– Leucoencéphalite sclérosante subaiguë.

Contre-indications

- Goutte ou antécédents.
- **Grossesse.**

Effets indésirables

- Voir 12.3.2.
- Hyperuricémie.
- Nausées, vomissements.
- Réactions cutanées.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.
– Un risque d'effets néfastes chez l'enfant pendant la période d'allaitement ne peut être exclu.

ISOPRINOSINE (Sanofi Belgium)inosine, pranobex
compr. (séc.)
40 x 500 mg R/b! ○ 17,72 €**12.3.2.6.6. Védolizumab**

Le védolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

Positionnement

– Concernant la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, voir 3.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Certaines formes de la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (voir RCP).

Contre-indications

– **Grossesse.**
– Infection active.
– Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Effets indésirables

– Voir 12.3.2., entre autres sensibilité accrue aux infections.

– Réactions liées à la perfusion.
– Toxicité hépatique.

Grossesse et allaitement

– Voir 12.3.2.

Précautions particulières

– Avant de commencer le traitement, la tuberculose doit être détectée (par anamnèse, intradermoréaction à la tuberculine, test IGRA et RX de thorax) et, si elle est présente, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.

ENTYVIO (Takeda) ▽

védolizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 300 mg U.H.

[2.400 €]

12.4. Allergie

Sont discutés ici:

- les antihistaminiques H₁
- les désensibilisants.

La prise en charge des réactions anaphylactiques est discutée dans *Intro.7.3.*

12.4.1. ANTIHISTAMINIQUES H₁

Ce chapitre discute des antihistaminiques H₁ à usage systémique. Les antihistaminiques à usage dermatologique sont repris en 15.3. Les antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique ou nasal sont repris respectivement en 16.2.3. et 17.3.2.3. Les associations d'un antihistaminique H₁ et d'un sympathicomimétique ou d'un antitussif sont reprises en 4.2.3.

Positionnement

– Certains antihistaminiques ne passent presque pas la barrière hémato-encéphalique et provoquent de ce fait moins de sédation; ils sont souvent définis comme antihistaminiques «peu sédatifs». Néanmoins, la sédation est un phénomène très individuel qui dépend aussi de la prise d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool.

– Rhino-conjonctivite allergique (rhume des foins)

- Voir *Fiche de transparence «Rhume des foins»*.

- Traitement oral: les antihistaminiques H₁ par voie orale sont efficaces sur la plupart des plaintes, mais leur effet sur la congestion nasale est souvent limité. Il n'est pas clairement établi si les antihistaminiques sédatifs sont plus efficaces que les antihistaminiques peu sédatifs. Le montélukast (voir 4.1.7.) ne semble pas plus efficace que les antihistaminiques H₁ par voie orale, mais les données sur le montélukast dans le rhume des foins sont beaucoup moins nombreuses; il a éventuellement une place chez les patients atteints également d'asthme.

- Traitement nasal: les corticostéroïdes par voie nasale (voir 17.3.2.3.2.) sont les plus efficaces, tant sur les symptômes de rhinite que sur les symptômes de conjonctivite. Les antihistaminiques par voie nasale (voir 17.3.2.3.3.) sont aussi efficaces sur les symptômes nasaux que les antihistaminiques par voie orale; ils agissent plus rapidement que les antihistaminiques oraux ou les corticostéroïdes par voie nasale;

ils n'ont pas beaucoup d'effet sur les symptômes oculaires. Les vasoconstricteurs par voie nasale (voir 17.3.2.2.) peuvent éventuellement être utilisés pendant une courte durée (5 à 7 jours) afin de diminuer la congestion nasale. Le bromure d'ipratropium par voie nasale, un anticholinergique, diminue la rhinorrhée.

- Traitement ophtalmique: l'administration oculaire d'antiallergiques (voir 16.2.3.) peut être envisagée lorsque les symptômes de conjonctivite restent gênants malgré les autres traitements; on utilise les antihistaminiques H₁ et le cromogliclate. L'utilisation de corticostéroïdes à usage ophtalmique (voir 16.2.1.) doit être aussi limitée que possible et la durée du traitement doit certainement être la plus courte possible. L'usage ophtalmique d'AINS (voir 16.2.2.) dans la conjonctivite allergique est peu étayé.

- Une désensibilisation aux pollens de graminées par voie sublinguale en prévention de la rhinite allergique et de la conjonctivite n'a qu'un effet limité (voir 12.4.2., *Fiche de Transparence «Rhume des foins» et Folia de janvier 2017*).

– Indications étayées des antihistaminiques H₁

- Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (voir ci-dessus), de l'urticaire, et de réactions allergiques ou pseudo-allergiques à des médicaments, de la nourriture ou d'autres substances.

- Mal des transports [voir *Folia de mai 2018*], certaines pathologies du labyrinthe, et comme antiémétique (voir 3.4.): cinnarizine (voir 1.10.), cyclizine (pas disponible comme spécialité en Belgique), diméthylhydrate, méclozine.

- Réactions allergiques généralisées telles qu'un choc anaphylactique: l'administration d'antihistaminiques H₁ n'a qu'un rôle limité et l'administration de corticostéroïdes et surtout d'adrénaline est beaucoup plus importante (voir *Intro.7.3.*).

– Indications non ou insuffisamment étayées des antihistaminiques H₁

- Prurit dû à d'autres affections qu'une urticaire.
- Rhinite non allergique, asthme bronchique et BPCO ne répondent pas aux antihistaminiques H₁ (ni au kétotifène).
- Toux: l'usage d'antihistaminiques H₁ comme antitussifs n'est pas justifié.
- Insomnie ou angoisse (diphenhydramine, hydroxyzine): à déconseiller en raison du rapport bénéfice/risque défavorable.

– Les associations d'un antihistaminique H₁ à un sympathicomimétique (voir 17.3.1.2.), un antitussif ou un spasmolytique sont à déconseiller.

– L'application d'antihistaminiques sur la peau (voir 15.3.) est déconseillée en raison du risque élevé d'hypersensibilité et de photosensibilisation.

Contre-indications

– Pour les antihistaminiques H₁ nettement anticholinergiques (voir la rubrique «Effets indésirables»): celles des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

– Pour les antihistaminiques sédatifs: aussi insuffisance hépatique.

– Hydroxyzine: facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

– Sédation: variable selon les produits, les individus et l'âge; à la posologie préconisée, la bilastine, la cétirizine (et la lévocétirizine), l'ébastine, la fexofénadine, la loratadine (et la desloratadine), la mizolastine et la rupatadine sont peu sédatives.

– Effets anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.): surtout marqués avec la diphenhydramine, le diméthylhydrinate, l'hydroxyzine, la méclozine et la prométhazine (n'est plus disponible en tant que spécialité en Belgique); dans une moindre mesure avec l'alimémazine, la cétirizine, la doxylamine, la fexofénadine, la loratadine et l'oxomémazine.

– Leucopénie et agranulocytose: rare.

– Hydroxyzine: **allongement de l'intervalle QT** avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.). Pour les autres antihistaminiques H₁, les données sont rassurantes.

Grossesse et allaitement

– Au sujet des nausées et vomissements pendant la grossesse, voir 13.4. et *Folia de mars 2012*.

– En cas d'administration d'antihistaminiques H₁ en fin de grossesse, de la

sédation et de l'excitation peuvent survenir chez le nouveau-né.

Interactions

– Hydroxyzine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.

– La diphenhydramine est un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– L'ébastine est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– La fexofénadine est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Comme c'est le cas pour tous les médicaments à effet sédatif, la prudence s'impose chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez les personnes âgées. Les antihistaminiques H₁ du groupe des phénothiazines (alimémazine et prométhazine) pourraient avoir un rôle dans le syndrome de la mort subite du nourrisson.

12.4.1.1. Antihistaminiques peu sédatifs

Bilastine

Posol. 20 mg p.j. en 1 prise

BELLOZAL (Menarini)

bilastine compr. (séc.) 30 x 20 mg	R/cs O	11,63 €
50 x 20 mg	R/cs O	15,79 €

ILEXEL (Menarini)

bilastine compr. (séc.) 30 x 20 mg	R/cs O	11,63 €
50 x 20 mg	R/cs O	15,79 €

Cétirizine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

CETIRIZINE EG (Eurogenerics) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.) 7 x 10 mg		4,14 €
20 x 10 mg	cs ⊖	7,67 €
50 x 10 mg	cs ⊖	11,91 €
100 x 10 mg	cs ⊖	17,89 €

CETIRIZINE TEVA (Teva) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.) 7 x 10 mg		3,33 €
20 x 10 mg	cs ⊖	7,48 €
50 x 10 mg	cs ⊖	10,94 €
100 x 10 mg	cs ⊖	17,36 €
sirop sol. 200 ml 5 mg/5 ml	R/cs ⊖	7,67 €

CETIRIZINE UCB (UCB) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.) 20 x 10 mg	cs	⊖	7,59 €
40 x 10 mg	cs	⊖	10,11 €

CETISANDOZ (Sandoz) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.) 7 x 10 mg			4,14 €
20 x 10 mg	cs	⊖	7,60 €
50 x 10 mg	cs	⊖	11,23 €
100 x 10 mg	cs	⊖	17,86 €
sirop sol. 200 ml 5 mg/5 ml	R/cs	⊖	7,67 €

HYPERREACT (Neocare) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. à sucer (séc.) 14 x 10 mg			9,05 €
---	--	--	--------

ZYRTEC (UCB) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.) 7 x 10 mg			5,21 €
20 x 10 mg			7,88 €
40 x 10 mg			13,13 €
gts sol. 20 ml 10 mg/1 ml (1 ml = 20 gouttes = 10 mg)	R/cs	○	10,27 €
sirop sol. 200 ml 5 mg/5 ml	R/cs	○	10,27 €

ZYRTEC (Impexco) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.) 20 x 10 mg	cs	○	9,67 €
40 x 10 mg (importation parallèle)	cs	○	13,03 €

ZYRTEC (PI-Pharma) 

cétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. (séc.) 40 x 10 mg (importation parallèle)			14,06 €
--	--	--	---------

Desloratadine

<i>Posol.</i> 5 mg p.j. en 1 prise

AERIUS (MSD)

desloratadine compr. pellic. 30 x 5 mg	R/cs	○	11,56 €
100 x 5 mg	R/cs	○	20,84 €
compr. orodisp. 30 x 2,5 mg	R/		13,88 €
30 x 5 mg	R/		19,84 €
sirop sol. 150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs	○	8,80 €

AERIUS (PI-Pharma)

desloratadine compr. pellic. 30 x 5 mg	R/cs	○	11,56 €
50 x 5 mg (distribution parallèle)	R/cs	○	16,48 €

DES LorATADINE ACTAVIS (Actavis)

desloratadine compr. pellic. 30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,26 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	12,08 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,27 €

DES LorATADINE EG (Eurogenerics)

desloratadine compr. pellic. 30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,26 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	12,08 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,68 €
sirop sol. 150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs	⊖	6,99 €

DES LorATADINE TEVA (Teva)

desloratadine compr. pellic. 10 x 5 mg	R/cs	⊖	6,35 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,21 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	11,98 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,27 €
compr. orodisp. 30 x 2,5 mg	R/		12,05 €
100 x 2,5 mg	R/		27,50 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,26 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,27 €
sirop sol. 150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs	⊖	6,94 €

DES LorATADIN SANDOZ (Sandoz)

desloratadine compr. pellic. 10 x 5 mg	R/cs	⊖	6,75 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,26 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	12,07 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,25 €

Ébastine

<i>Posol.</i> 10 à 20 mg p.j. en 1 prise
--

EBASTINE SANDOZ (Sandoz)

ébastine compr. orodisp. 40 x 10 mg	R/cs	⊖	10,28 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	16,02 €
10 x 20 mg	R/cs	⊖	6,54 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,18 €
50 x 20 mg	R/cs	⊖	13,94 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	19,60 €

EBASTINE TEVA (Teva)

ébastine compr. pellic. (séc.) 50 x 10 mg	R/cs	⊖	13,09 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	19,31 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	11,66 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	23,00 €
compr. orodisp. 50 x 10 mg	R/cs	⊖	11,72 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	16,03 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,19 €
50 x 20 mg	R/cs	⊖	13,95 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	19,60 €

ESTIVAN (Almirall)

ébastine compr. pellic. 40 x 10 mg	R/cs	○	13,82 €
20 x 20 mg	R/cs	○	13,82 €
lyophilisat Lyo 30 x 20 mg	R/cs	○	14,54 €

Fexofénadine

Posol. 120 à 180 mg p.j. en 1 prise

ALLEGRATAB (Sanofi Belgium)

fexofénadine, chlorhydrate compr. pellic. 20 x 120 mg	cs O	11,33 €
---	------	---------

TELFAST (Sanofi Belgium)

fexofénadine, chlorhydrate compr. 20 x 180 mg	R/	14,77 €
---	----	---------

Lévocétirizine

Posol. 5 mg p.j. en 1 prise

LEVOCETIRIZINE ACTAVIS (Aurobindo) 

lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 20 x 5 mg	R/ cs ⊖	6,96 €
40 x 5 mg	R/ cs ⊖	8,82 €
100 x 5 mg	R/ cs ⊖	14,18 €

LEVOCETIRIZINE EG (Eurogenerics) 

lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 10 x 5 mg		4,98 €
20 x 5 mg	cs ⊖	7,47 €
40 x 5 mg	cs ⊖	9,92 €
100 x 5 mg	cs ⊖	16,30 €

LEVOCETIRIZINE SANDOZ (Sandoz) 

lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 10 x 5 mg		3,00 €
20 x 5 mg	cs ⊖	7,47 €
40 x 5 mg	cs ⊖	9,92 €
100 x 5 mg	cs ⊖	16,30 €

LEVOCETIRIZINE TEVA (Teva) 

lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 10 x 5 mg		4,83 €
20 x 5 mg	cs ⊖	7,46 €
40 x 5 mg	cs ⊖	9,92 €
60 x 5 mg	cs ⊖	12,61 €
100 x 5 mg	cs ⊖	16,24 €

XYZALL (UCB) 

lévocétirizine, dichlorhydrate compr. pellic. 20 x 5 mg	R/ cs <u>Q</u>	7,47 €
40 x 5 mg	R/ cs <u>Q</u>	9,92 €
gtts sol. 20 ml 5 mg/1 ml (1 ml = 20 gouttes = 5 mg)	R/	11,90 €
sirop sol. 200 ml 2,5 mg/5 ml	R/	11,90 €

Loratadine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

CLARITINE (Bayer)

loratadine compr. (séc.) 21 x 10 mg	cs <u>Q</u>	10,65 €
---	-------------	---------

LORATADINE EG (Eurogenerics)

loratadine compr. (séc.) 10 x 10 mg		6,13 €
30 x 10 mg	cs ⊖	9,73 €
100 x 10 mg	cs ⊖	18,01 €

LORATADINE SANDOZ (Sandoz)

loratadine compr. (séc.) 30 x 10 mg	cs ⊖	8,76 €
100 x 10 mg	cs ⊖	18,02 €

LORATADINE TEVA (Teva)

loratadine compr. (séc.) 50 x 10 mg	cs ⊖	8,66 €
---	------	--------

RUPTON (SMB)

loratadine compr. 10 x 10 mg		4,15 €
100 x 10 mg	cs ⊖	14,67 €

Mizolastine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

MIZOLLEN (Sanofi Belgium)

mizolastine compr. lib. modif. (séc.) 20 x 10 mg	R/ cs O	10,63 €
--	---------	---------

Rupatadine

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise

RUPATADINE EG (Eurogenerics)

rupatadine (fumarate) compr. 30 x 10 mg	R/ cs ⊖	9,75 €
100 x 10 mg	R/ cs ⊖	18,44 €

RUPATADINE TEVA (Teva)

rupatadine (fumarate) compr. 30 x 10 mg	R/ cs ⊖	9,96 €
50 x 10 mg	R/ cs ⊖	12,70 €
100 x 10 mg	R/ cs ⊖	19,04 €

RUPATALL (Takeda)

rupatadine (fumarate) compr. 30 x 10 mg	R/ cs ⊖	9,96 €
50 x 10 mg	R/ cs ⊖	12,70 €
100 x 10 mg	R/ cs ⊖	19,04 €
sirop sol. 120 ml 5 mg/5 ml	R/	9,67 €

12.4.1.2. Antihistaminiques sédatifs**Alimémazine**

Posol. 10 à 40 mg p.j. en plusieurs prises
--

THERALENE (Sanofi Belgium)

alimémazine (tartrate) compr. pellic. (séc.) 50 x 10 mg	R/	2,41 €
---	----	--------

Diphenhydramine*Posol.*

- insomnie: Posol. –
- autres indications: 100 à 150 mg p.j. en 3 prises ou plus

AZICALM (Vemedi)

diphenhydramine, chlorhydrate
compr. (séc.)
20 x 50 mg 9,16 €

NUSTASIUM (Vemedi)

diphenhydramine, chlorhydrate
compr. (séc.)
20 x 50 mg 11,80 €

Diméhydrinate

Posol. 50 mg, max. 200 mg par 24 heures; mal des transports: 50 mg, 1 heure avant le départ; à renouveler après 4 heures si nécessaire

R CALM DIMENHYDRINATE (Vemedi) 

diméhydrinate
compr. (séc. en 4)
24 x 50 mg 10,91 €

Dimétindène*Posol.* 3 à 6 mg p.j. en 3 prises

FENISTIL (GSK)

dimétindène, maléate
gtts sol.
20 ml 1 mg/1 ml 4,40 €
(1 ml = 20 gouttes = 1 mg)

Hydroxyzine*Posol.*

- angoisse: Posol. –
- prurit: 25 mg, jusqu'à max. 4 fois par jour (max. 50 mg par jour chez les personnes âgées)

ATARAX (UCB) 

hydroxyzine, dichlorhydrate
compr. pellic. (séc.)
50 x 25 mg R/ 7,52 €

Kétotifène*Posol.* asthme: Posol. –

KETOTIFEN TEVA (Teva)

kétotifène (hydrogénofumarate)
sirop sol.
200 ml 1 mg/5 ml R/ 7,97 €

ZADITEN (Sigma-tau)

kétotifène (hydrogénofumarate)
gél.
50 x 1 mg R/ 11,70 €
compr. lib. prol. Retard
28 x 2 mg R/ 19,70 €
sirop sol.
200 ml 1 mg/5 ml R/ 13,70 €

Méclozine

Posol. 25 à 50 mg p.j. en 1 prise; mal des transports: 25 à 50 mg, au moins 1 heure avant le départ; à renouveler après 24 heures si nécessaire

AGYRAX (Pierre Fabre Sante)

méclozine, dichlorhydrate
compr. (séc.)
50 x 25 mg 11,44 €

12.4.1.3. Associations d'antihistaminiques

L'association d'antihistaminiques n'a pas de sens.

Contre-indications

– Insuffisance rénale grave.

ARLEVERTAN (Kela) 

cinnarizine 20 mg
diméhydrinate 40 mg
compr.
20 R/ 12,34 €
50 R/ 26,84 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

12.4.2. DÉSENSIBILISANTS**Positionnement**

– Une désensibilisation est possible pour certains allergènes. Il faut faire une distinction entre la désensibilisation à des allergènes inhalés et la désensibilisation aux hyménoptères (guêpes, abeilles, bourdons).

– Les préparations administrées par voie sous-cutanée pour la désensibilisation à des allergènes inhalés sont composées individuellement pour chaque patient. Leur succès n'est pas toujours prévisible.

– La désensibilisation par voie sublinguale aux pollens de graminées en prévention de la rhinite allergique, n'exerce qu'un effet limité (voir 12.4.1., Fiche de Transparence «Rhume des foins» et Folia de janvier 2017).

– La désensibilisation par des venins d'abeille, de guêpe ou de bourdon ne se justifie que lorsque l'anamnèse indique une réaction anaphylactique et après confirmation d'une hypersensibilité à l'espèce d'hyménoptères en question, p.ex. par détermination d'une IgE spécifique. La protection conférée par ce traitement est élevée (95-98%) et peut souvent sauver la vie.

Contre-indications

– Pathologies malignes.

– Immunodéficience congénitale ou acquise.

– Asthme non contrôlé.

– Formes sublinguales: également stomatites.

Effets indésirables

– En injection: réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

– Par voie sublinguale: réactions locales fréquentes (prurit, tuméfaction buccale); des réactions anaphylactiques ne peuvent être exclues.

Précautions particulières

– En raison des risques d'anaphylaxie, les patients doivent rester sous surveillance après les injections, et le matériel de réanimation doit être à disposition.

Désensibilisation aux pollens de graminée*GRAZAX (ALK)*

extrait allergénique de 1 graminée lyophilisat subling.		
30 x 75.000 SQ-T	R/	92,88 €
100 x 75.000 SQ-T	R/	285,80 €

ORALAIR (Stallergenes)

phase I		
extrait allergénique de 5 graminées 100 IR		
compr. subling. (3)		
phase II		
extrait allergénique de 5 graminées 300 IR		
compr. subling. (28)		
31 (3+28)	R/	92,80 €
extrait allergénique de 5 graminées		
compr. subling.		
30 x 300 IR	R/	92,80 €
90 x 300 IR	R/	258,01 €

Désensibilisation aux venins d'insectes*PHARMALGEN BEE (ALK)*

venin d'abeille		
sol. inj./prick-test (pdr + solv.) s.c./i.derm. [flac.]		
4 x 0,12 mg + solv.	R/b O	122,49 €

PHARMALGEN WASP (ALK)

venin de guêpe		
sol. inj./prick-test (pdr + solv.) s.c./i.derm. [flac.]		
4 x 0,12 mg + solv.	R/b O	148,55 €

12.4.3. AGENTS DE DIAGNOSTIC*SOLUPRICK CONTROLE NEGATIF (ALK)*

sol. pour prick-test cut. [flac.]		
1 x 2 ml	U.H.	[22 €]

SOLUPRICK CONTROLE POSITIF (ALK)

histamine, dichlorhydrate		
sol. pour prick-test cut. [flac.]		
1 x 20 mg/2 ml	U.H.	[22 €]

SOLUPRICK SQ PHLEUM PRATENSE (ALK)

extrait allergénique de 1 graminée		
sol. pour prick-test cut. [flac.]		
1 x 10 HEP/2 ml	U.H.	[22 €]

13. Médicaments antitumoraux

- 13.1. Agents alkylants
- 13.2. Antimétabolites
- 13.3. Antibiotiques antitumoraux
- 13.4. Inhibiteurs de la topo-isomérase
- 13.5. Inhibiteurs des microtubules
- 13.6. Anticorps monoclonaux et cytokines
- 13.7. Inhibiteurs de protéines kinases
- 13.8. Antitumoraux divers
- 13.9. Médicaments hormonaux utilisés en oncologie
- 13.10. Médicaments contre les effets indésirables des antitumoraux

Les «thérapies ciblées» occupent une place de plus en plus importante en oncologie: anticorps monoclonaux, cytokines et inhibiteurs de protéines kinases. Grâce à une meilleure connaissance des différents types de cancers, la plupart de ces médicaments sont dirigés plus ou moins spécifiquement sur des mutations à l'origine d'une transformation maligne. L'immunothérapie est une nouvelle approche dans laquelle les anticorps inhibent les mécanismes qui permettent aux cellules tumorales d'échapper à une réponse immunitaire.

Les interférons sont repris au point 12.3.2.3.

Indications (synthèse du RCP)

– L'usage des médicaments antitumoraux relève de la compétence d'un spécialiste. Le champ d'indications pour beaucoup d'antitumoraux s'élargit de plus en plus sur base de nouvelles études. Les indications précises de ces médicaments ne sont donc pas reprises ici, et nous renvoyons aux RCP.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement (voir rubrique «Grossesse et allaitement»).**
- Dépression médullaire telle que hypoplasie médullaire, leucopénie, anémie sévère.
- Infections actives sévères telles que la tuberculose, le VIH ou d'autres syndromes d'immunodéficience.
- Vaccination avec des vaccins vivants (voir également l'avis du Conseil Supérieur de la Santé, CSS8561, via www.health.belgium.be/fr/brochure-vaccination-denfants-et-dadultes-immunodeficients-et-malades-chroniques-juillet-2012-css).

Effets indésirables

Certains effets indésirables sont liés à l'atteinte des cellules à renouvellement rapide, p.ex. au niveau de la moelle osseuse ou de la muqueuse digestive. D'autres effets indésirables sont propres à certains médicaments ou à certaines classes de médicaments, p.ex. cardiotoxicité des anthracyclines, toxicité pulmonaire de la bléomycine, toxicité rénale du cisplatine.

Les effets indésirables suivants sont observés avec de nombreux antitumoraux.

- Nausées, vomissements, diarrhée.
- Irritation au site d'injection, nécrose tissulaire en cas d'extravasation.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Dépression médullaire avec neutropénie (risque d'infections graves), anémie, thrombopénie (risque de saignements).
- Fatigue, parfois longtemps après l'arrêt du traitement.
- Atteinte cutanée et des muqueuses, alopecie, mucite.
- Hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale) par destruction massive des cellules néoplasiques.
- Organotoxicité spécifique (au niveau du cœur, du cerveau, des poumons, des reins, de la vessie, des ovaires, des testicules, ...).
- Affections malignes secondaires. Certains antitumoraux sont eux-mêmes cancérigènes, mais les effets possibles de l'affection primaire et de la combinaison de plusieurs antitumoraux entre eux et/ou avec la radiothérapie rendent l'évaluation difficile. Les tumeurs malignes secondaires sont principalement observées avec des agents alkylants, avec l'étoposide (un inhibiteur de la topo-isomérase 2) et avec les anthracyclines. Il s'agit principalement de tumeurs malignes hématologiques.

- Suite à une chimiothérapie pendant l'enfance ou l'adolescence, des effets indésirables peuvent persister à l'âge adulte [voir *Folia de février 2017*].
- Le profil des effets indésirables des «thérapies ciblées» est différent de celui des antitumoraux classiques.
- Les principaux effets indésirables les plus fréquents ou les plus prononcés de certains médicaments ou de certaines classes de médicaments sont mentionnés au niveau de ces médicaments ou classes de médicaments. Il est impossible de mentionner en détails tous les effets indésirables: le RCP et des ouvrages spécialisés doivent être consultés.

Grossesse et allaitement

– Grossesse.

- **Pour la plupart des antitumoraux, il existe des preuves ou des suspicions d'un effet nocif sur l'enfant à naître (effets tératogènes et mutagènes, embryotoxicité, diminution de la fertilité). Chez l'homme, il existe de fortes suspicions ou des preuves particulièrement pour certains agents alkylants, antimétabolites et anthracyclines, pour la thalidoïne et pour le thalidomide et ses analogues, le lénalidomide et le pomalidomide.** Pour les produits introduits plus récemment (p.ex. les inhibiteurs de protéines kinases, les anticorps monoclonaux), il y a moins ou pas d'expérience chez l'homme. En principe, tous les antitumoraux sont donc contre-indiqués pendant la grossesse et on tentera en tout cas d'éviter l'administration pendant le premier trimestre.
- **Si des antitumoraux sont utilisés chez la femme ou chez l'homme, une contraception stricte est recommandée avant le début du traitement, pendant le traitement et en général quelques semaines à quelques mois après.** Certains RCP précisent le temps de contraception nécessaire avant et après le traitement. Il convient de garder à l'esprit que certains antitumoraux peuvent avoir une influence sur l'efficacité contraceptive de la contraception hormonale, et par conséquent, une double contraception (hormonale et mécanique) est recommandée.

- **Allaitement: compte tenu des nombreuses incertitudes quant à un effet nocif possible de ces médicaments chez le nourrisson, il semble justifié d'affirmer que l'allaitement maternel chez la femme prenant des antitumoraux est contre-indiqué.**

Interactions

- Les interactions des antitumoraux, entre eux et avec d'autres médicaments, ont souvent des répercussions cliniques en raison de la marge thérapeutique-toxique étroite de ces médicaments, avec risque de perte d'efficacité ou d'augmentation des effets indésirables. Chez un patient sous traitement antitumoral, la prudence s'impose donc lors de l'utilisation de n'importe quel médicament; cela vaut aussi pour certains compléments alimentaires. L'association à des médicaments toxiques vis-à-vis du même organe (p.ex. la moelle osseuse, les reins) augmente le risque de toxicité.
- Tant un renforcement qu'une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K est possible (voir *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*)
- Les aliments peuvent interférer avec l'absorption intestinale de certains antitumoraux administrés par voie orale.

Précautions particulières

- Des contrôles réguliers de l'hémogramme ainsi que de la fonction hépatique et rénale sont nécessaires.
- Pour bon nombre de chimiothérapies, une hydratation suffisante est indispensable pour limiter la néphrotoxicité.
- Une diminution de l'absorption des médicaments est possible en cas de lésions importantes au niveau du tractus gastro-intestinal.
- Lors de la manipulation des antitumoraux par le personnel médical (p.ex. préparation des perfusions), il convient de respecter certaines mesures de précaution, certainement chez les femmes en âge de procréer.

13.1. AGENTS ALKYLANTS

Ces substances possèdent des groupements alkyles hautement réactifs qui se lient à certains composants cellulaires,

en particulier à l'ADN.

Les agents alkylants ont aussi des propriétés immunosuppressives.

13.1.1. Moutarde à l'azote et dérivés**Indications (synthèse du RCP)**

– Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Cyclophosphamide: également cystite hémorragique, insuffisance rénale grave.
- Ifosfamide: également obstruction des voies urinaires, insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fibrose pulmonaire.
- Chlorambucil: aussi neuropathie.
- Cyclophosphamide et ifosfamide: aussi cystite hémorragique avec comme antidote le mesna (voir 13.10.).
- Melfalan: aussi réactions d'hypersensibilité allant jusqu'à l'anaphylaxie.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont des substrats du CYP2B6 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

ALKERAN (Aspen) 

melphalan compr. pellic. 25 x 2 mg	R/a O	76,40 €
sol. perf. à diluer (pdr + solv.) i.v./i.artér. [2x flac.] 1 x 50 mg + 10 ml solv.	R/a O	170,65 €

BUSILVEX (Pierre Fabre Medicament)

busulfan sol. perf. à diluer i.v. [flac.] 8 x 60 mg/10 ml	U.H.	[2.362 €]
---	------	-----------

ENDOXAN (Baxter) 

cyclophosphamide compr. enr. 50 x 50 mg	R/a O	17,72 €
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.] 5 x 500 mg	R/a O	36,97 €
1 x 1 g	R/a O	17,91 €

(i.m.: exceptionnellement, voir RCP)

HOLOXAN (Baxter) 

ifosfamide sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.] 1 x 1 g	U.H.	[27 €]
---	------	--------

LEUKERAN (Aspen)

chlorambucil compr. pellic. 50 x 2 mg	R/a O	118,46 €
---	-------	----------

MYLERAN (Aspen)

busulfan compr. pellic. 100 x 2 mg	R/a O	249,49 €
--	-------	----------

13.1.2. Dérivés de la N-nitroso-urée**Indications (synthèse du RCP)**

– Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fibrose pulmonaire.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions et précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

MUPHORAN (Servier)

fotémustine sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.] 1 x 200 mg + 4 ml solv.	U.H.	[367 €]
--	------	---------

13.1.3. Dérivés du platine**Indications (synthèse du RCP)**

– Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance rénale sévère.
- Cisplatine: aussi neuropathie périphérique.
- Oxaliplatine: aussi neuropathie périphérique et facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Nausées et vomissements importants.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Néphrotoxicité et ototoxicité (surtout le cisplatine, moins le carboplatine).
- Neurotoxicité: neuropathie périphérique et paresthésies, parfois irréversibles (surtout avec l'oxaliplatine, moins avec le cisplatine et rarement avec le carboplatine).
- Oxaliplatine: aussi allongement de l'intervalle QT. Les paresthésies au froid caractéristiques de l'oxaliplatine surviennent surtout à température ambiante

basse ou au contact d'objets froids, d'aliments et de boissons.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
 – Augmentation de la toxicité pulmonaire par la bléomycine en cas d'association au cisplatine.
 – Oxaliplatine: risque accru de torsades de pointes en association avec d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
 – En cas de diminution de la fonction rénale, le carboplatine est à préférer au cisplatine.

Carboplatine

CARBOPLATIN ACCORD HEALTHCARE (Accord) GII

carboplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/5 ml	U.H.	[17 €]	
1 x 150 mg/15 ml	U.H.	[45 €]	
1 x 450 mg/45 ml	U.H.	[124 €]	
1 x 600 mg/60 ml	U.H.	[165 €]	

CARBOPLATINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) GII

carboplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/5 ml	U.H.	[17 €]	
1 x 150 mg/15 ml	U.H.	[45 €]	
1 x 450 mg/45 ml	U.H.	[124 €]	
1 x 600 mg/60 ml	U.H.	[165 €]	

CARBOPLATINE HOSPIRA (Hospira) GII

carboplatine			
sol. inj./perf. i.v. Onco-Tain [flac.]			
1 x 150 mg/15 ml	U.H.	[46 €]	
1 x 450 mg/45 ml	U.H.	[118 €]	
1 x 600 mg/60 ml	U.H.	[158 €]	

CARBOPLATIN SANDOZ (Sandoz) GII

carboplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
5 x 50 mg/5 ml	R/	111,38 €	
1 x 150 mg/15 ml	R/	64,88 €	
1 x 450 mg/45 ml	R/	159,39 €	
1 x 600 mg/60 ml	R/	209,42 €	

CARBOPLATINUM HIKMA FARMACEUTICA (Eumedica) GII

carboplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/5 ml	R/a \ominus	25,66 €	
1 x 150 mg/15 ml	R/a \ominus	57,57 €	
1 x 450 mg/45 ml	R/a \ominus	141,53 €	

CARBOSIN (Teva) GII

carboplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/5 ml	R/a \ominus	24,58 €	
1 x 150 mg/15 ml	R/a \ominus	54,71 €	
1 x 450 mg/45 ml	R/a \ominus	136,70 €	
1 x 600 mg/60 ml	R/a \ominus	179,18 €	

Cisplatine

CISPLATIN ACCORD HEALTHCARE (Accord) GII

cisplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 10 mg/10 ml	U.H.	[6 €]	
1 x 50 mg/50 ml	U.H.	[26 €]	
1 x 100 mg/100 ml	U.H.	[46 €]	

CISPLATINE HOSPIRA (Hospira) GII

cisplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/50 ml	U.H.	[25 €]	
1 x 100 mg/100 ml	U.H.	[45 €]	

CISPLATINE SANDOZ (Sandoz) GII

cisplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
5 x 10 mg/10 ml	U.H.	[30 €]	
1 x 50 mg/50 ml	U.H.	[26 €]	

CISPLATINE TEVA (Teva) GII

cisplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 10 mg/10 ml	U.H.	[6 €]	
1 x 50 mg/50 ml	U.H.	[25 €]	
1 x 100 mg/100 ml	U.H.	[45 €]	

Oxaliplatine

ELOXATIN (Sanofi Belgium) GII

oxaliplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/10 ml	U.H.	[38 €]	
1 x 100 mg/20 ml	U.H.	[77 €]	
1 x 200 mg/40 ml	U.H.	[153 €]	

OXALIPLATIN ACCORD HEALTHCARE (Accord) GII

oxaliplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/10 ml	U.H.	[38 €]	
1 x 100 mg/20 ml	U.H.	[77 €]	
1 x 200 mg/40 ml	U.H.	[153 €]	

OXALIPLATINE TEVA (Teva) GII

oxaliplatine			
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/10 ml	U.H.	[38 €]	
1 x 100 mg/20 ml	U.H.	[77 €]	
1 x 200 mg/40 ml	U.H.	[153 €]	

13.1.4. Autres agents alkylants

L'estramustine est une association d'estradiol et de normustine.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
 – **Grossesse et allaitement.**
 – Bendamustine: également ictère, insuffisance hépatique.
 – Dacarbazine: également insuffisance hépatique et insuffisance rénale sévère.
 – Estramustine: également ulcère gastro-duodénal actif, insuffisance hépatique, maladie cardio-vasculaire sévère, maladies thromboemboliques.

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Fibrose pulmonaire.
- Bendamustine: aussi ictère et insuffisance hépatique.
- Estramustine: aussi les effets indésirables des estrogènes (entre autres thrombose, gynécomastie, rétention hydrique).
- Témzolomide: aussi photosensibilisation et neuropathie.
- Thiotépa: aussi maladie du greffon contre l'hôte, cystite hémorragique, leuco-encéphalopathie.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Estramustine: diminution de l'absorption par des aliments riches en calcium ou des médicaments contenant du calcium.
- Le thiotépa est un substrat du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur du CYP2B6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Bendamustine**BENDAMUSTINE ACCORD (Accord)**

bendamustine, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
5 x 25 mg	U.H.	[139 €]
5 x 100 mg	U.H.	[555 €]

LEVACT (Mundipharma)

bendamustine, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
5 x 25 mg	U.H.	[139 €]
5 x 100 mg	U.H.	[555 €]

Dacarbazine**DACARBAZINE MEDAC (Teva) G₁**

dacarbazine (citrate)		
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 500 mg	U.H.	[20 €]
1 x 1 g	U.H.	[40 €]

Estramustine**ESTRACYT (Pfizer)**

estramustine, phosphate		
gél.		
100 x 140 mg	R/a O	130,75 €

Témzolomide**TEMODAL (MSD)**

témzolomide		
gél.		
5 x 5 mg	U.H.	[10 €]
5 x 20 mg	U.H.	[38 €]
5 x 100 mg	U.H.	[172 €]
5 x 140 mg	U.H.	[237 €]
5 x 250 mg	U.H.	[405 €]
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg	U.H.	[299 €]

TEMOZOLOMIDE ACCORD (Accord)

témzolomide		
gél.		
5 x 5 mg	U.H.	[10 €]
5 x 20 mg	U.H.	[38 €]
5 x 100 mg	U.H.	[172 €]
5 x 140 mg	U.H.	[237 €]
5 x 180 mg	U.H.	[300 €]
5 x 250 mg	U.H.	[405 €]

TEMOZOLOMIDE TEVA (Teva)

témzolomide		
gél.		
5 x 5 mg	U.H.	[10 €]
5 x 20 mg	U.H.	[38 €]
5 x 100 mg	U.H.	[172 €]
5 x 250 mg	U.H.	[405 €]

Thiotépa**TEPADINA (Eurocept)**

thiotépa		
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 15 mg	U.H.	[143 €]
1 x 100 mg	U.H.	[859 €]
(médicament orphelin)		

13.2. ANTIMÉTABOLITES

Les antimétabolites interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

13.2.1. Méthotrexate**Positionnement**

– Le méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, est utilisé comme antitumoral dans diverses affections malignes, et est également indiqué à faibles doses dans des cas graves d'affections inflammatoires de l'intestin (voir 3.7.), de polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.) et de psoriasis (voir 15.7.).

– Il est également utilisé comme alternative à la chirurgie en cas de grossesse extra-utérine (utilisation *off-label*); dans ce cas-là, une nouvelle grossesse dans les 3 premiers mois doit être évitée.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement (aussi en cas de faible dose de méthotrexate, p.ex. dans l'arthrite rhumatoïde).**
- Insuffisance rénale.

- Insuffisance hépatique.
- Épanchement pleural ou ascite.
- Abus d'alcool.
- Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite.

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Perturbation des tests hépatiques, hyperbilirubinémie, hépatotoxicité.
- Néphropathie sévère, insuffisance rénale.
- Pneumopathie interstitielle.
- Lors de l'administration de faibles doses de méthotrexate, comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde, certains effets indésirables (p.ex. atteinte hépatique ou rénale aiguë) sont moins fréquents que lors de l'utilisation en oncologie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la durée du traitement est cependant beaucoup plus longue, ce qui peut, suite à l'accumulation, donner lieu à des effets indésirables parfois graves (p.ex. atteinte hépatique chronique).

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprimé (et co-trimoxazole) et aux AINS.

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Des contrôles fréquents des paramètres hématologiques, de la fonction rénale, de l'ionogramme, des tests hépatiques et de la bilirubine sont nécessaires.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis sévère, on administre une seule dose par semaine; il convient de bien insister sur ce point [voir *Folia de décembre 2006*]. Dans ces indications, on utilise de l'acide folique pour limiter la toxicité (voir 9.2. et 14.2.2.6.).
- Risque d'effets indésirables graves en cas d'erreurs d'administration du méthotrexate par voie orale, la dose hebdomadaire étant administrée quotidiennement (voir *Folia novembre 2017*).
- En cas d'utilisation du méthotrexate à doses élevées, on donne de l'acide folinique ou de l'acide lévofolinique pour

contrecarrer la toxicité hématologique (*rescue*, voir 14.2.2.7.).

- En cas d'administration par voie intrathécale, il faut utiliser une solution sans agents conservateurs.

EMTHEXATE (Teva)

méthotrexate			
sol. inj./perf. i.m./i.v./i.théc./i.artér./i.ventr. [flac.]			
1 x 5 mg/2 ml	R/a \ominus		6,18 €
10 x 5 mg/2 ml	R/a \ominus		19,05 €
1 x 50 mg/2 ml	U.H.		[6 €]
1 x 500 mg/20 ml	U.H.		[40 €]
1 x 1 g/40 ml	U.H.		[72 €]
sol. inj./perf. à diluer i.m./i.v./i.théc./i.artér./i.ventr. [flac.]			
1 x 5 g/50 ml	U.H.		[312 €]

LEDERTREXATE (Pfizer)

méthotrexate (disodium)			
compr. (séc.)			
30 x 2,5 mg	R/a \ominus		8,08 €
sol. inj./perf. i.m./i.v./i.théc./i.artér./i.ventr. [flac.]			
12 x 5 mg/2 ml	R/a \ominus		23,93 €
sol. inj./perf. à diluer i.m./i.v./i.théc./i.artér./i.ventr. Concentrate [flac.]			
1 x 1 g/10 ml	U.H.		[72 €]
1 x 5 g/50 ml	U.H.		[326 €]

METHOTREXATE ACCORD HEALTHCARE

(Accord) 

méthotrexate			
sol. inj./perf. i.m./i.v./i.théc./i.artér. [flac.]			
1 x 50 mg/2 ml	U.H.		[6 €]
1 x 500 mg/20 ml	U.H.		[36 €]
1 x 1 g/40 ml	U.H.		[72 €]

METOJECT (Lamepro)

méthotrexate (disodium)			
sol. inj. i.m./i.v./s.c. [ser. préremplie]			
12 x 7,5 mg/0,15 ml	U.H.		[167 €]
4 x 10 mg/0,2 ml	R/h!		73,75 €
4 x 15 mg/0,3 ml	R/h!		83,72 €
4 x 20 mg/0,4 ml	R/h!		98,86 €
12 x 25 mg/0,5 ml	U.H.		[285 €]

13.2.2. Analogues des purines

Positionnement

- La cladribine par voie orale est utilisée dans la sclérose en plaques [voir 10.14.].

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.
- Cladribine à usage oral: formes très actives de sclérose en plaques récurrente.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Clofarabine: également insuffisance hépatique; insuffisance rénale sévère.
- Fludarabine: également anémie hémolytique; insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.

- Cladribine: aussi syndrome grippal.
- Fludarabine et nélarabine: aussi neurotoxicité périphérique et centrale.
- Mercaptopurine: aussi hépatotoxicité, cristallurie.
- Tioguanine: aussi hépatotoxicité, maladie veino-occlusive hépatique, hypertension portale.

Grossesse et allaitement

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Mercaptopurine:
 - diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K;
 - ralentissement du métabolisme par les inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat), avec augmentation de la toxicité hématologique.

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

Cladribine

LEUSTATIN (Janssen-Cilag)

cladribine
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
7 x 10 mg/10 ml U.H. [2.290 €]

LITAK (Lipomed)

cladribine
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml U.H. [343 €]

MAVENCLAD (Merck) ▽

cladribine
compr.
1 x 10 mg U.H. [2.254 €]
(uniquement en cas de sclérose en plaques)

Clofarabine

EVOLTRA (Sanofi Belgium) ▼ ⚠

clofarabine
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 20 mg/20 ml U.H. [1.776 €]

Fludarabine

FLUDARA (Sanofi Belgium) ⚠

fludarabine, phosphate
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
5 x 50 mg U.H. [105 €]

FLUDARABINE ACCORD HEALTHCARE

(Accord) ⚠

fludarabine, phosphate
sol. inj./perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 50 mg/2 ml U.H. [21 €]

FLUDARABINE SANDOZ (Sandoz) ⚠

fludarabine, phosphate
sol. inj./perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 50 mg/2 ml U.H. [26 €]

FLUDARABINE TEVA (Teva) ⚠

fludarabine, phosphate
sol. inj./perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 50 mg/2 ml U.H. [26 €]

Mercaptopurine

PURI-NETHOL (Aspen) ⚠

mercaptopurine
compr. (séc.)
25 x 50 mg R/a O 80,24 €

Nélarabine

ATRIANCE (Novartis Pharma) ▼

nélarabine
sol. perf. i.v. [flac.]
6 x 250 mg/50 ml U.H. [2.105 €]

Tioguanine

LANVIS (Aspen) ⚠

tioguanine
compr. (séc.)
25 x 40 mg R/a O 166,50 €

13.2.3. Analogues des pyrimidines

La capécitabine et le tégafulur sont des prodrogues du fluorouracil. Le giméracil qui ralentit le métabolisme du fluorouracil. L'otéracil diminue les effets indésirables du fluorouracil. Le fluorouracil est aussi utilisé par voie locale (voir 15.12.).

Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

Contre-indications

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- **Grossesse et allaitement.**
- Azacitidine: également tumeur hépatique maligne à un stade avancé.
- Fluorouracil, capécitabine et tégafulur: également utilisation concomitante de brivudine (voir la rubrique «Interactions»), déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir la rubrique «Effets indésirables»).
- Capécitabine: également insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Voir 13. Médicaments antitumoraux
- Toxicité hématologique.
- Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
- Azacitidine et décitabine: aussi réactions au site d'injection.
- Cytarabine: aussi vertiges, neurotoxicité centrale et périphérique, syndrome grippal, toxicité hépatique et rénale, rash, conjonctivite.
- Fluorouracil, capécitabine et tégafulur: aussi stomatite, diarrhée, cardiotoxicité,

ataxie cérébelleuse, rash, syndrome main-pied, irritation oculaire, œdèmes; environ 5 à 8% de la population présente une déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), pouvant être à l'origine d'une toxicité fatale lors de l'utilisation de ces médicaments.

– Gemcitabine: aussi syndrome hémolytique-urémique, œdème, cardiotoxicité, syndrome grippal, pneumopathie interstitielle.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

– Toxicité accrue, pouvant aller jusqu'à des réactions fatales en cas d'association à la brivudine.

– Fluorouracil, capécitabine et tégaful: augmentation de la toxicité en cas d'association à l'acide folinique ou l'acide folique.

– Le fluorouracil, la capécitabine et le tégaful sont des inhibiteurs du CYP2C9 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.), avec entre autres augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Azacididine

VIDAZA (Celgene)

azacididine susp. inj. (pdr) s.c. [flac.] 1 x 100 mg	U.H.	[338 €]
(médicament orphelin)		

Capécitabine

CAPECITABINE ACCORD (Accord) 

capécitabine compr. pellic.		
60 x 150 mg	R/a! ⊖	35,99 €
60 x 300 mg	R/a! ⊖	48,70 €
120 x 500 mg	R/a! ⊖	197,03 €

CAPECITABINE EG (Eurogenerics) 

capécitabine compr. pellic.		
60 x 150 mg	R/a! ⊖	35,99 €
120 x 150 mg	R/a! ⊖	65,47 €
120 x 500 mg	R/a! ⊖	197,03 €

XELODA (Roche) 

capécitabine compr. pellic.		
60 x 150 mg	R/a! ⊖	36,74 €
120 x 500 mg	R/a! ⊖	174,80 €

Cytarabine

CYTARABINE ACCORD HEALTHCARE

(Accord) 

cytarabine sol. inj./perf. i.v./s.c. [flac.]		
1 x 1 g/10 ml	U.H.	[13 €]
1 x 2 g/20 ml	U.H.	[23 €]

CYTARABINE HIKMA (Eumedica) 

cytarabine sol. inj./perf. i.m./i.v./s.c./i.théc. Onco-Tain [flac.]		
1 x 1 g/10 ml	U.H.	[9 €]
1 x 2 g/20 ml	U.H.	[21 €]

CYTOSAR (Pfizer) 

cytarabine sol. inj./perf. i.v./s.c./i.théc. Cytosafe [flac.]		
1 x 100 mg/5 ml	R/a ⊖	6,78 €
sol. inj./perf. à diluer i.v. Cytosafe [flac.]		
1 x 1 g/10 ml	U.H.	[13 €]
1 x 2 g/20 ml	U.H.	[23 €]

Décitabine

DACOGEN (Janssen-Cilag)

décitabine sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 50 mg	U.H.	[1.178 €]
(médicament orphelin)		

Fluorouracil

FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE

(Accord) 

fluorouracil sol. inj./perf. i.v. [flac.]		
1 x 1 g/20 ml	U.H.	[3 €]
1 x 5 g/100 ml	U.H.	[16 €]

FLURACEDYL (Teva) 

fluorouracil sol. inj./perf. i.v./i.artér. [flac.]		
1 x 1 g/20 ml	R/a ⊖	8,35 €
1 x 5 g/100 ml	R/a ⊖	23,81 €

Gemcitabine

GEMCITABINE AB (Aurobindo)

gemcitabine (chlorhydrate) sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 1 g	U.H.	[33 €]
1 x 2 g	U.H.	[67 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5 ml	U.H.	[7 €]
1 x 1 g/25 ml	U.H.	[33 €]
1 x 2 g/50 ml	U.H.	[67 €]

GEMCITABINE ACCORD HEALTHCARE (Accord)

gemcitabine (chlorhydrate) sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/2 ml	U.H.	[7 €]
1 x 1 g/10 ml	U.H.	[33 €]
1 x 1,5 g/15 ml	U.H.	[50 €]
1 x 2 g/20 ml	U.H.	[67 €]

GEMCITABINE EG (Eurogenerics)

gemcitabine (chlorhydrate) sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5,26 ml	U.H.	[7 €]
1 x 1 g/26,3 ml	U.H.	[33 €]
1 x 1,5 g/39,5 ml	U.H.	[50 €]
1 x 2 g/52,6 ml	U.H.	[67 €]

GEMCITABINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

gemcitabine (chlorhydrate)		
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg	U.H.	[7 €]
1 x 1 g	U.H.	[33 €]
1 x 2 g	U.H.	[67 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5,26 ml	U.H.	[7 €]
1 x 1 g/26,3 ml	U.H.	[33 €]
1 x 2 g/52,6 ml	U.H.	[67 €]

GEMCITABINE HOSPIRA (Hospira)

gemcitabine (chlorhydrate)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5,3 ml	U.H.	[7 €]
1 x 1 g/26,3 ml	U.H.	[33 €]
1 x 2 g/52,6 ml	U.H.	[67 €]

GEMCITABINE TEVA (Teva)

gemcitabine (chlorhydrate)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5 ml	U.H.	[7 €]
1 x 1 g/25 ml	U.H.	[33 €]
1 x 2 g/50 ml	U.H.	[67 €]

GEMCITABIN SANDOZ (Sandoz)

gemcitabine (chlorhydrate)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
5 x 200 mg/5 ml	U.H.	[36 €]
1 x 1 g/25 ml	U.H.	[33 €]
1 x 2 g/50 ml	U.H.	[67 €]

Associations**TEYSUNO (Nordic Pharma) **

tégafur 15 mg		
giméracil 4,35 mg		
otéracil (potassium) 11,8 mg		
gél.		
126	R/a! O	394,21 €
tégafur 20 mg		
giméracil 5,8 mg		
otéracil (potassium) 15,8 mg		
gél.		
84	R/a! O	351,44 €

13.2.4. Autres antimétabolites

Le pémétréxed, l'hydroxycarbamide, le raltitréxed et la trifluridine sont des antimétabolites; le tipiracil est un inhibiteur du métabolisme de la trifluridine.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– **Grossesse et allaitement.**
– Raltitréxed: aussi insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Toxicité hématologique.
– Lésions gastro-intestinales: stomatite, ulcérations buccales et parfois gastro-intestinales.
– Rash.
– Dyspnée.
– Neuropathie.
– Hépatotoxicité.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Pémétréxed: il est nécessaire d'administrer en même temps des corticostéroïdes, de l'acide folique et de la vitamine B₁₂ en prévention de la toxicité et de réactions allergiques graves.

ALIMTA (Eli Lilly) 

pémétréxed (disodium)		
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg	U.H.	[252 €]
1 x 500 mg	U.H.	[1.262 €]

HYDREA (Bristol-Myers Squibb) 

hydroxycarbamide		
gél.		
20 x 500 mg	R/a O	9,28 €

LONSURF (Servier) ▼ 

trifluridine 15 mg		
tipiracil (chlorhydrate) 6,14 mg		
compr. pellic.		
20	U.H.	[610 €]
trifluridine 20 mg		
tipiracil (chlorhydrate) 8,19 mg		
compr. pellic.		
20	U.H.	[813 €]

TOMUDEX (Hospira) 

raltitréxed		
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
3 x 2 mg	U.H.	[236 €]

13.3. ANTIBIOTIQUES ANTITUMORAUX

Certains antibiotiques produits par différentes souches de *Streptomyces* et trop toxiques pour être utilisés comme antibactériens, sont dotés de propriétés antitumorales.

13.3.1. Anthracyclines et mitoxantrone**Positionnement**

– Le mitoxantron est utilisé dans certaines tumeurs, mais rarement aussi dans certaines formes de sclérose en plaques (voir 10. 14.).

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– **Grossesse et allaitement.**
– Traitement antérieur avec des doses cumulées maximales d'anthracyclines.
– Usage simultané avec une radiothérapie.

– Insuffisance cardiaque sévère; infarctus du myocarde récent; arythmies sévères.

– Daunorubicine, doxorubicine et épiburubine: également insuffisance hépatique.

– Idarubicine: également insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique.

– Pour l'administration intravésicale: également infection des voies urinaires; hématurie; tumeurs vésicales invasives; rétrécissement urétral.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

– Cardiotoxicité importante pouvant survenir jusqu'à plusieurs années après l'arrêt du traitement et généralement irréversible. La cardiotoxicité est dépendante entre autres de la dose totale cumulée.

– Stomatite, œsophagite.

– Fièvre élevée dans les 24 heures suivant l'administration.

– Nécrose tissulaire importante en cas d'extravasation (antidote: dexrazoxane, voir 13.10.).

– Doxorubicine en liposomes pegylés: cardiotoxicité moins prononcée, mais toxicité hématologique et mucocutanée plus importante, avec aussi syndrome main-pied.

– Mitoxantrone: aussi coloration bleue des sclérotiques et des urines.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

– La daunorubicine et la doxorubicine sont des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Daunorubicine

CERUBIDINE (Sanofi Belgium)

daunorubicine (chlorhydrate)
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + amp.]
1 x 20 mg + 4 ml solv. R/a O 15,08 €

Doxorubicine

ADRIBLASTINA (Pfizer)

doxorubicine, chlorhydrate
sol. perf./instill. à diluer i.v./i.vésic. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml R/a ⊖ 13,12 €
1 x 50 mg/25 ml R/a ⊖ 40,35 €
1 x 200 mg/100 ml U.H. [113 €]

CAELYX (Janssen-Cilag)

doxorubicine, chlorhydrate (en liposomes pegylés)
susp. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 20 mg/10 ml U.H. [339 €]
1 x 50 mg/25 ml U.H. [806 €]

DOXORUBICIN ACCORD HEALTHCARE (Accord)

doxorubicine, chlorhydrate
sol. perf./instill. à diluer i.v./i.vésic. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml U.H. [7 €]
1 x 50 mg/25 ml U.H. [32 €]
1 x 100 mg/50 ml U.H. [63 €]
1 x 200 mg/100 ml U.H. [113 €]

DOXORUBICINE TEVA (Teva)

doxorubicine, chlorhydrate
sol. perf./instill. à diluer i.v./i.vésic. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml U.H. [7 €]
1 x 50 mg/25 ml U.H. [32 €]
1 x 200 mg/100 ml U.H. [113 €]

MYOCET (Teva)

doxorubicine, chlorhydrate (en liposomes)
sol. perf. à diluer (pdr + solv.) i.v. [flac.]
2 x 50 mg + solv. U.H. [1.015 €]

Épiburubine

EPIRUBICIN AB (Aurobindo)

épiburubine, chlorhydrate
sol. perf./instill. i.v./i.vésic. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml U.H. [7 €]
1 x 50 mg/25 ml U.H. [33 €]
1 x 200 mg/100 ml U.H. [134 €]

EPIRUBICINE ACCORD HEALTHCARE (Accord)

épiburubine, chlorhydrate
sol. perf./instill. i.v./i.vésic. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml U.H. [7 €]
1 x 50 mg/25 ml U.H. [34 €]
1 x 200 mg/100 ml U.H. [138 €]

EPIRUBICINE TEVA (Teva)

épiburubine, chlorhydrate
sol. perf./instill. i.v./i.vésic. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml U.H. [7 €]
1 x 50 mg/25 ml U.H. [33 €]
1 x 150 mg/75 ml U.H. [100 €]
1 x 200 mg/100 ml U.H. [134 €]

FARMORUBICINE (Pfizer)

épiburubine, chlorhydrate
sol. perf./instill. i.v./i.vésic. CytoVial [flac.]
1 x 10 mg/5 ml R/a ⊖ 12,90 €
1 x 50 mg/25 ml R/a ⊖ 43,48 €
1 x 200 mg/100 ml R/a ⊖ 151,16 €

Idarubicine

ZAVEDOS (Pfizer) 

idarubicine, chlorhydrate
sol. perf. à diluer i.v. CytoVial [flac.]
1 x 10 mg/10 ml U.H. [73 €]

Mitoxantrone

MITOXANTRONE ACCORD (Accord)

mitoxantrone (chlorhydrate)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml U.H. [41 €]
1 x 20 mg/10 ml U.H. [82 €]

MITOXANTRONE SANDOZ (Sandoz) ▽

mitoxantrone (chlorhydrate)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	U.H.	[41 €]
1 x 10 mg/5 ml	U.H.	[411 €]
5 x 20 mg/10 ml		

13.3.2. Bléomycine**Positionnement**

– Outre son usage comme antitumoral, la bléomycine est utilisée dans le traitement local des verrues (indication ne figurant pas dans le RCP); elle est parfois instillée en cas de péricardite maligne.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux, mais toxicité hématologique moindre.
– Toxicité pulmonaire, allant jusqu'à la fibrose pulmonaire.
– Stomatite, œsophagite.
– Hyperkératose, hyperpigmentation de la peau.
– Nécrose tissulaire importante en cas d'extravasation.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Syndrome de Raynaud en cas d'association à la vinblastine.
– Augmentation de la toxicité pulmonaire en cas d'association au cisplatine.

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

BLEOMYCINE (Sanofi Belgium) Ⓞ

bléomycine, sulfate		
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v./s.c./i.artér./i.périt./i.pleur./i.tumor. [flac.]	R/a	19,55 €
1 x 15.000 UI		

13.3.3. Mitomycine**Indications (synthèse du RCP)**

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Toxicité pulmonaire allant jusqu'à la fibrose pulmonaire, toxicité rénale, sto-

matite, syndrome hémolytique urémique.

– Ulcération en cas d'extravasation.

Grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

MITOMYCIN-C KYOWA (Takeda)

mitomycine		
sol. inj./instill. (pdr) i.v./i.vésic./i.artér. [flac.]	U.H.	[43 €]
10 x 2 mg	U.H.	[54 €]
3 x 10 mg	U.H.	[54 €]
sol. inj./instill. (pdr) i.vésic. [flac.]	U.H.	[67 €]
2 x 20 mg		

13.4. INHIBITEURS DE LA TOPO-ISOMÉRISE**13.4.1. Inhibiteurs de la topo-isomérase 1****Indications (synthèse du RCP)**

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Grossesse et allaitement.
– Irinotécan: aussi maladies inflammatoires de l'intestin, obstruction intestinale, insuffisance hépatique.
– Topotécan: aussi insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Toxicité hématologique sévère.
– Irinotécan: aussi diarrhée sévère, toxicité pulmonaire.
– Topotécan: aussi fatigue, diarrhée.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– L'irinotécan est un substrat du CYP3A4 et du P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Irinotécan**CAMPTO (Pfizer)**

irinotécan, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	U.H.	[22 €]
1 x 40 mg/2 ml	U.H.	[57 €]
1 x 100 mg/5 ml	U.H.	[57 €]
1 x 300 mg/15 ml	U.H.	[184 €]

IRINOKABI (Fresenius Kabi)

irinotécan, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	U.H.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	U.H.	[57 €]

IRINOTECAN AB (Aurobindo)

irinotécan, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	U.H.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	U.H.	[57 €]
1 x 300 mg/15 ml	U.H.	[184 €]
1 x 500 mg/25 ml	U.H.	[306 €]

IRINOTECAN ACCORD (Accord)

irinotécan, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	U.H.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	U.H.	[57 €]
1 x 300 mg/15 ml	U.H.	[184 €]
1 x 500 mg/25 ml	U.H.	[306 €]

IRINOTECAN HIKMA FARMACEUTICA

(Eumedica)

irinotécan, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	U.H.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	U.H.	[57 €]
1 x 500 mg/25 ml	U.H.	[306 €]

IRINOTECAN KABI (Fresenius Kabi)

irinotécan, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 300 mg/15 ml	U.H.	[184 €]
1 x 500 mg/25 ml	U.H.	[306 €]

IRINOTECAN MYLAN (Mylan)

irinotécan, chlorhydrate		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 300 mg/15 ml	U.H.	[184 €]
1 x 500 mg/25 ml	U.H.	[306 €]

Topotécan**HYCANTIN (Novartis Pharma)**

topotécan (chlorhydrate)		
gél.		
10 x 0,25 mg	U.H.	[61 €]
10 x 1 mg	U.H.	[246 €]
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]		
5 x 1 mg	U.H.	[137 €]

TOPOTECAN ACCORD HEALTHCARE

(Accord)

topotécan (chlorhydrate)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 1 mg/1 ml	U.H.	[27 €]

13.4.2. Inhibiteurs de la topo-isomérase 2

Le dexrazoxane, un inhibiteur de la topo-isomérase 2 qui est proposé comme antidote en cas d'extravasation des anthracyclines, est discuté en 13.10.; l'étoposide est discuté ici.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– **Grossesse et allaitement.**
– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Neurotoxicité périphérique et centrale, toxicité hématologique sévère, hypotension en cas d'administration intraveineuse.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– L'étoposide est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Étoposide**CELLTOP (Baxter)**

étoposide			
caps. molle			
40 x 25 mg	R/a	Q	53,15 €
20 x 50 mg	R/a	Q	53,15 €

EPOSIN (Teva)

étoposide		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 100 mg/5 ml	U.H.	[6 €]
1 x 500 mg/25 ml	U.H.	[32 €]

ETOPOSIDE ACCORD HEALTHCARE

(Accord)

étoposide		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 100 mg/5 ml	U.H.	[6 €]
1 x 250 mg/12,5 ml	U.H.	[15 €]
1 x 500 mg/25 ml	U.H.	[32 €]

ETOPOSID SANDOZ (Sandoz)

étoposide		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
5 x 100 mg/5 ml	U.H.	[30 €]
1 x 200 mg/10 ml	U.H.	[12 €]
1 x 400 mg/20 ml	U.H.	[24 €]
1 x 1 g/50 ml	U.H.	[63 €]

VEPESID (Bristol-Myers Squibb)

étoposide			
caps. molle			
10 x 100 mg	R/a	Θ	57,52 €

13.5. INHIBITEURS DES MICRO-TUBULES**13.5.1. Alcaloïdes de la pervenche****Indications (synthèse du RCP)**

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Constipation et parfois iléus paralytique.

– Syndrome d'une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), avec hypernatrémie à doses élevées.

– Nécrose importante avec ulcération en cas d'extravasation.

– Vinblastine et vincristine: aussi toxicité neurologique centrale et périphérique, avec troubles du système nerveux autonome. Avec la vincristine, la dépression médullaire est moins prononcée, mais la neurotoxicité est plus prononcée.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Vinblastine : syndrome de Raynaud en cas d'association à la bléomycine.
– Les alcaloïdes de la pervenche sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); la vinblastine et la vincristine sont de plus des substrats de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Vinblastine

VINBLASTINE TEVA (Teva)

vinblastine, sulfate
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
1 x 10 mg/10 ml U.H. [8 €]

Vincristine

VINCRISSIN (Teva)

vincristine, sulfate
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
1 x 1 mg/1 ml U.H. [7 €]
1 x 2 mg/2 ml U.H. [11 €]

Vindésine

ELDISINE (Eurogenerics)

vindésine, sulfate
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 5 mg R/a O 102,64 €

Vinorelbine

NAVELBINE (Pierre Fabre Medicament)

vinorelbine (tartrate)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
10 x 10 mg/1 ml U.H. [92 €]
10 x 50 mg/5 ml U.H. [438 €]

VINORELBIN AB (Aurobindo)

vinorelbine (tartrate)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
10 x 10 mg/1 ml U.H. [88 €]
10 x 50 mg/5 ml U.H. [417 €]

VINORELBINE SANDOZ (Sandoz)

vinorelbine (tartrate)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
5 x 50 mg/5 ml U.H. [231 €]

13.5.2. Taxanes

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– **Grossesse et allaitement.**
– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Augmentation de la perméabilité capillaire avec hypotension et œdème.
– Réactions d'hypersensibilité.
– Polynévrite.
– Décollement des ongles.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Le docétaxel est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
– Le paclitaxel est un substrat du CYP2C8 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– L'administration de taxanes doit être précédée de celle de corticostéroïdes en prévention de réactions d'hypersensibilité et d'hyperperméabilité capillaire.

Cabazitaxel

JEVTANA (Sanofi Belgium)

cabazitaxel
sol. perf. (sol. à diluer + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 60 mg/1,5 ml + 4,5 ml solv. U.H. [4.064 €]

Docétaxel

DOCETAXEL AB (Aurobindo)

docétaxel
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 20 mg/1 ml U.H. [50 €]
1 x 80 mg/4 ml U.H. [200 €]
1 x 140 mg/7 ml U.H. [350 €]
1 x 160 mg/8 ml U.H. [400 €]

DOCETAXEL ACCORD (Accord)

docétaxel
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 20 mg/1 ml U.H. [50 €]
1 x 80 mg/4 ml U.H. [200 €]
1 x 160 mg/8 ml U.H. [400 €]

TAXOTERE (Sanofi Belgium)

docétaxel		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 20 mg/1 ml	U.H.	[50 €]
1 x 80 mg/4 ml	U.H.	[200 €]
1 x 160 mg/8 ml	U.H.	[400 €]

Paclitaxel**ABRAXANE (Celgene) GII**

paclitaxel (nanoparticules liées à l'albumine)		
susp. perf. (pdr) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg	U.H.	[270 €]

PACLITAXEL AB (Aurobindo) GII

paclitaxel		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	U.H.	[35 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	U.H.	[114 €]
1 x 150 mg/25 ml	U.H.	[171 €]
1 x 300 mg/50 ml	U.H.	[349 €]

PACLITAXEL ACCORD HEALTHCARE (Accord) GII

paclitaxel		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	U.H.	[35 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	U.H.	[116 €]
1 x 150 mg/25 ml	U.H.	[174 €]
1 x 300 mg/50 ml	U.H.	[349 €]
1 x 600 mg/100 ml	U.H.	[830 €]

PACLITAXEL FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) GII

paclitaxel		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	U.H.	[35 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	U.H.	[114 €]
1 x 150 mg/25 ml	U.H.	[203 €]
1 x 300 mg/50 ml	U.H.	[349 €]
1 x 600 mg/100 ml	U.H.	[830 €]

PACLITAXEL HOSPIRA (Hospira) GII

paclitaxel		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	U.H.	[34 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	U.H.	[111 €]
1 x 150 mg/25 ml	U.H.	[166 €]
1 x 300 mg/50 ml	U.H.	[339 €]

PACLITAXEL MYLAN (Mylan) GII

paclitaxel		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	U.H.	[35 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	U.H.	[114 €]
1 x 300 mg/50 ml	U.H.	[349 €]

PACLITAXIN (Teva) GII

paclitaxel		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	U.H.	[36 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	U.H.	[118 €]
1 x 150 mg/25 ml	U.H.	[177 €]
1 x 300 mg/50 ml	U.H.	[360 €]

13.5.3. Éribuline

L'éribuline est un analogue de l'hali-chondrine qui est extrait de l'éponge marine.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Neuropathie périphérique.

Grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

HALAVEN (Eisai) GII

éribuline (mésilate)		
sol. inj. i.v. [flac.]		
1 x 0,88 mg/2 ml	U.H.	[339 €]

13.6. ANTICORPS MONOCLONAUX ET CYTOKINES**Positionnement**

– Les anticorps monoclonaux et les cytokines discutés ici font partie des «thérapies ciblées» et sont utilisés dans le traitement du cancer. Ils influencent les mutations à l'origine d'une transformation maligne des cellules ou sont dirigés contre l'angiogenèse tumorale. En outre, il existe aussi des anticorps monoclonaux qui agissent de manière plus ou moins spécifique sur le système immunitaire, tels l'atézolizumab, l'avé-lumab, l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab.

– Le bévacizumab est aussi parfois utilisé *off-label* dans la dégénérescence maculaire (voir 16.10.).

– Le rituximab est aussi utilisé dans l'arthrite rhumatoïde résistante aux autres inducteurs de rémission (voir 9.2.).

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Grossesse et allaitement.
– Pour les différentes molécules, il existe des contre-indications spécifiques mentionnées dans les RCP.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Réactions d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique.

– Aflibercept: fièvre, effets indésirables gastro-intestinaux tels que fistules et perforation intestinale, troubles hémato-logiques, hémorragies, hypertension artérielle, protéinurie, thromboembolies artérielles, retard de cicatrisation, neuropathie, ostéonécrose de la mâchoire, syndrome main-pied.

– Aldesleukine: fréquemment extravasation capillaire avec hypotension.

– Atézolizumab: réactions liées à la perfusion, réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, pancréatite, endocrinopathies, neuropathies, méningo-encéphalite) pouvant survenir parfois plusieurs mois après la dernière administration.

– Avélumab: fièvre, fatigue, douleurs articulaires, perte d'appétit, perte de poids, troubles gastro-intestinaux, rash, troubles hématologiques, dyspnée, toux, céphalées, vertiges, œdème périphérique, réactions liées à la perfusion et réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, pancréatite, endocrinopathies, neuropathies).

– Bévaccinumab: fièvre, effets indésirables gastro-intestinaux tels que fistules et perforation intestinale, troubles hématologiques, hémorragies, hypertension artérielle, protéinurie, thromboembolies artérielles, retard de cicatrisation, neuropathie, ostéonécrose de la mâchoire, syndrome main-pied.

– Blinatumomab: fièvre, infections, réactions liées à la perfusion, troubles neurologiques parfois graves (encéphalopathie, crises convulsives, troubles cognitifs), troubles hépatiques, pancréatite.

– Brentuximab védotine: leuco-encéphalopathie, neuropathie périphérique, syndrome de Stevens-Johnson, troubles hématologiques.

– Cétuximab: dyspnée, diarrhée, lésions cutanées telles que éruption et sécheresse cutanée, hypomagnésémie, hypocalcémie.

– Daratumumab: réactions liées à la perfusion, pneumonie, hypertension, troubles hématologiques.

– Dinutuximab: réactions liées à la perfusion, douleurs neuropathiques sévères, neuropathie périphérique, troubles visuels, extravasation capillaire avec hypotension.

– Elotuzumab: réactions liées à la perfusion, diarrhée, pneumonie, troubles hématologiques.

– Ipilimumab: réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, endocrinopathies, rash) pouvant survenir parfois plusieurs mois après la dernière administration.

– Nivolumab: réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, endocrinopathies, rash) pouvant survenir parfois plusieurs mois après la dernière administration.

– Obinutuzumab: voir effets indésirables du rituximab.

– Olatumumab: réactions liées à la perfusion, douleurs musculo-squelettiques, mucite, troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques.

– Panitumumab: pneumopathie interstitielle, hypomagnésémie, hypocalcémie.

– Pembrolizumab: réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, endocrinopathies, rash) pouvant survenir parfois plusieurs mois après la dernière administration.

– Pertuzumab: toxicité cardiaque (réversible).

– Ramucirumab: effets gastro-intestinaux tels que fistules et perforation, hémorragies, évènements thromboemboliques artériels, hypertension artérielle, stomatite.

– Rituximab: leuco-encéphalopathie, réactions liées à la perfusion, syndrome de lyse tumorale, toxicité cardiaque.

– Tasonerimine: réactions locales, syndrome grippal, fatigue, arythmie cardiaque, hépatotoxicité.

– Trastuzumab et trastuzumab-emtansine: pneumonie interstitielle, hépatotoxicité, neurotoxicité, toxicité cardiaque (généralement réversible).

Grossesse et allaitement

– **Voir 13. Médicaments antitumoraux**

Interactions

– *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

– Le brentuximab védotine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

– Le trastuzumab-emtansine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– *Voir 13. Médicaments antitumoraux*

– Avec certains anticorps monoclonaux, on administre une dose de charge, et vu le risque de réactions d'hypersensibilité, la première dose est administrée plus lentement. Le patient doit être suivi de près. On administre parfois une prémédication comme des antihistaminiques et des corticostéroïdes.

– Trastuzumab et trastuzumab-emtansine: un contrôle régulier de la fraction d'éjection cardiaque est requis.

– **Les premiers symptômes des réactions immunologiques à l'atézolizumab, l'avélumab, l'ipilimumab, au nivolumab et au pembrolizumab sont souvent aspécifiques.** La diarrhée et/ou des douleurs abdominales peuvent être les symptômes d'une colite débutante; des céphalées aspécifiques peuvent être la manifestation initiale d'une hypophysite sévère; une aggravation soudaine de l'état général peut survenir; des troubles respiratoires comme la toux et une dyspnée peuvent

être des signes d'une pneumonie débûtante. Lorsque deux de ces médicaments sont combinés, le risque d'effets indésirables touchant le système immunitaire est plus élevé. Le traitement de ces effets indésirables fait partie des soins spécialisés. La vigilance et un renvoi rapide sont d'une grande importance.

ADCETRIS (Takeda) ▼ 

brentuximab védotine (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 50 mg U.H. [3.498 €]
(médicament orphelin)

AVASTIN (Roche)

bévacizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 100 mg/4 ml U.H. [327 €]
1 x 400 mg/16 ml U.H. [1.234 €]

BAVENCIO (Merck) ▼ 

avélumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 200 mg/10 ml U.H. [962 €]
(médicament orphelin)

BEROMUN (Belpharma) 

tasonermin (biosynthétique)
sol. perf. (pdr) i.artér. [flac.]
4 x 1 mg U.H. [10.070 €]

BLINCYTO (Amgen) ▼ 

blinatumomab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 38,5 µg U.H. [2.996 €]
(avec solution de stabilisant; médicament orphelin)

CYRAMZA (Eli Lilly) ▼

ramucirumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 100 mg/10 ml U.H. [400 €]
1 x 500 mg/50 ml U.H. [2.002 €]

DARZALEX (Janssen-Cilag) ▼ 

daratumumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 100 mg/5 ml U.H. [555 €]
1 x 400 mg/20 ml U.H. [1.922 €]
(médicament orphelin)

EMPLICITI (Bristol-Myers Squibb) ▼

élotuzumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 300 mg U.H. [1.252 €]
1 x 400 mg U.H. [1.670 €]

ERBITUX (Merck)

cétuximab (biosynthétique)
sol. perf. i.v. [flac.]
1 x 100 mg/20 ml U.H. [156 €]
1 x 500 mg/100 ml U.H. [779 €]

GAZYVARO (Roche) ▼

obinutuzumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 1 g/40 ml U.H. [3.450 €]
(médicament orphelin)

HERCEPTIN (Roche)

trastuzumab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 600 mg/5 ml U.H. [1.391 €]
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 150 mg U.H. [455 €]

HERZUMA (Mundipharma) ▼

trastuzumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 150 mg U.H. [455 €]

KADCYLA (Roche) ▼

trastuzumab emtansine (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 100 mg U.H. [1.645 €]
1 x 160 mg U.H. [2.632 €]

KEYTRUDA (MSD) ▼ 

pembrolizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 100 mg/4 ml U.H. [3.668 €]
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 50 mg U.H. [1.834 €]

LARTRUVO (Eli Lilly) ▼

olaratumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 190 mg/19 ml U.H. [489 €]
1 x 500 mg/50 ml U.H. [1.286 €]
(médicament orphelin)

MABTHERA (Roche) ▼

rituximab (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 1.400 mg/11,7 ml U.H. [1.533 €]
1 x 1.600 mg/13,4 ml U.H. [1.752 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
2 x 100 mg/10 ml U.H. [435 €]
1 x 500 mg/50 ml U.H. [1.098 €]

OPDIVO (Bristol-Myers Squibb) ▼ 

nivolumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 40 mg/4 ml U.H. [540 €]
1 x 100 mg/10 ml U.H. [1.351 €]

PERJETA (Roche)

pertuzumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 420 mg/14 ml U.H. [2.920 €]

PROLEUKIN (Novartis Pharma)

aldeslèukine (biosynthétique)
sol. inj./perf. (pdr) i.v./s.c. [flac.]
1 x 18.000.000 UI U.H. [100 €]

QARZIBA (Eusa Pharma) ▼

dinutuximab bêta (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 20 mg/4,5 ml U.H. [9.116 €]
(médicament orphelin)

RIXATHON (Sandoz) ▼ 

rituximab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
2 x 100 mg/10 ml U.H. [435 €]
1 x 500 mg/50 ml U.H. [1.098 €]

TECENTRIQ (Roche) ▼ 

atézolizumab (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 1.200 mg/20 ml U.H. [5.667 €]

TRUXIMA (Mundipharma) ▼ ▽

rituximab (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	U.H.	[435 €]
2 x 100 mg/10 ml	U.H.	[1.098 €]
1 x 500 mg/50 ml		

VECTIBIX (Amgen) ▽

panitumumab (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	U.H.	[373 €]
1 x 100 mg/5 ml	U.H.	[1.497 €]
1 x 400 mg/20 ml		

YERVOY (Bristol-Myers Squibb) ▽

ipilimumab (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	U.H.	[4.505 €]
1 x 50 mg/10 ml	U.H.	[18.020 €]
1 x 200 mg/40 ml		

ZALTRAP (Sanofi Belgium)

afibercept (biosynthétique)		
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]	U.H.	[332 €]
1 x 100 mg/4 ml	U.H.	[665 €]
1 x 200 mg/8 ml		

13.7. INHIBITEURS DE PROTÉINES KINASES

Le mécanisme d'action de ces substances à bas poids moléculaire (*small molecules* ou «-nibs») repose sur l'inhibition de protéines kinases au niveau de divers récepteurs de facteurs de croissance. Le tofacitinib et le baricitinib, des inhibiteurs des Janus kinases (JAK) sont utilisés dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, et sont repris en 12.3.2.5.

Positionnement

– Les inhibiteurs de protéines kinases font partie des dites «thérapies ciblées» qui influencent les mutations à l'origine d'une transformation maligne des cellules.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, lenvatinib, osimertinib, ribociclib, vandétanib, vémurafénib: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).
– Pour les différentes molécules, il existe des contre-indications très spécifiques mentionnées dans les RCP.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– **Bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, lenvatinib, osimertinib, ribociclib, vandétanib, vémurafénib, et peut-être dasatinib, lapatinib, midostaurine, nilotinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib: allongement de l'intervalle QT avec risque**

de torsades de pointes (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, voir Intro.6.2.2.).

– Afatinib : aussi diarrhée, rash, paronychie, syndrome main-pied, stomatite, troubles hépatiques, insuffisance rénale, troubles oculaires, atteinte pulmonaire interstielle.

– Alectinib : aussi hépatotoxicité, atteinte pulmonaire interstielle, myalgies, bradycardie, troubles visuels, rash.

– Axitinib: aussi troubles gastro-intestinaux, rash, hémorragies, troubles thyroïdiens, hypertension artérielle, accidents thromboemboliques artériels et veineux.

– Bosutinib: aussi troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques, œdème, épanchement pleural, rash.

– Cabozantinib: aussi troubles gastro-intestinaux, syndrome main-pied, rash, arthralgies, hémorragies, troubles thyroïdiens, hypertension artérielle, accidents thromboemboliques artériels et veineux.

– Céritinib: aussi hépatotoxicité, atteinte pulmonaire interstielle, troubles visuels, rash, hyperglycémie, pancréatite.

– Cobimétinib: aussi rash, diarrhée, insuffisance cardiaque, pneumopathie interstielle, hémorragies, troubles rétinien, hépatotoxicité, élévation du taux de créatine kinase et rhabdomyolyse.

– Crizotinib: aussi hépatotoxicité, atteinte pulmonaire interstielle, troubles visuels, neuropathie.

– Dabrafénib: aussi arthralgies, réactions cutanées, photosensibilité, réactions d'hypersensibilité, troubles oculaires, troubles pancréatiques, risque accru de carcinome cutané.

– Dasatinib: aussi épanchement pleural, œdème, rash, troubles gastro-intestinaux, hémorragies, hypertension pulmonaire.

– Erlotinib: aussi rash, nausées, diarrhée, atteinte pulmonaire interstielle.

– Géfitinib: aussi rash, troubles gastro-intestinaux et hépatiques, stomatite, pneumonie interstielle.

– Ibrutinib: aussi pneumonie, hémorragies, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, réactivation de l'hépatite B.

– Idélalisib: diarrhée, colite, hépatotoxicité, pneumopathie, rash.

– Imatinib: aussi œdème, myalgies, rash, hémorragies.

– Lapatinib: aussi troubles gastro-intestinaux, paronychie, crevasses au niveau des doigts et des orteils, atteinte pulmonaire interstielle.

– Lenvatinib: aussi diminution de l'appétit et perte de poids, protéinurie, dysphonie, céphalées, syndrome main-pied, hypertension artérielle, insuffi-

sance rénale, thromboses, hémorragies, insuffisance cardiaque, encéphalopathie, insuffisance hépatique.

– Midostaurine: aussi neutropénie fébrile, nausées, dermatite exfoliatrice, vomissements, céphalées, pétéchies, fièvre, hyperglycémie, augmentation de la bilirubine totale, des lipases, des ASAT et ALAT, insuffisance cardiaque congestive, diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, pneumopathies interstitielles et inflammatoires.

– Nilotinib: aussi rash, troubles gastro-intestinaux, aplasie médullaire, augmentation des lipases.

– Nintédanib: aussi diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.

– Osimertinib: aussi atteinte pulmonaire interstitielle, rash, prurit, stomatite.

– Palbociclib: aussi troubles hématologiques, stomatite, troubles visuels, rash.

– Pazopanib: aussi hépatotoxicité, troubles gastro-intestinaux, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, accidents thrombotiques.

– Ponatinib: aussi troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, troubles cardio-vasculaires et thromboemboliques, pneumonie, pancréatite, douleurs musculo-squelettiques.

– Régorafénib: aussi syndrome main-pied, réactions cutanées, fatigue, diarrhée, hypertension, mucite, ischémie cardiaque, hépatotoxicité, hémorragies, troubles hématologiques et neurologiques.

– Ribociclib: aussi céphalées, dorsalgies, constipation, rash, hypophosphatémie, troubles de la fonction hépatique.

– Ruxolitinib: aussi troubles hématologiques et neurologiques (céphalées, confusions, vertiges).

– Sorafénib: aussi syndrome main-pied, réactions cutanées, hypertension, diarrhée.

– Sunitinib: aussi fatigue, décoloration des cheveux, syndrome main-pied, hypertension, diarrhée, mucite, réactions cutanées, problèmes thyroïdiens, nécrose de la mâchoire.

– Tramétinib: aussi rash, diarrhée, lymphoedème, troubles cardio-vasculaires et thrombo-emboliques, pneumopathie interstitielle, hémorragies, troubles rétinien.

– Vandétanib: aussi troubles gastro-intestinaux, hypertension artérielle, réactions cutanées, photosensibilisation, troubles neuropsychiques.

– Vémurafénib: aussi arthralgies, rash, photosensibilité, réactions d'hypersensibilité, troubles oculaires, troubles hépatiques, risque accru de carcinome cutané.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. *Médicaments antitumoraux*

Interactions

– Voir 13. *Médicaments antitumoraux*
– Effet variable de l'alimentation sur l'absorption des inhibiteurs de protéines kinases.

– Bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, lenvatinib, osimertinib, ribociclib, vandétanib, vémurafénib, et peut-être dasatinib, lapatinib, midostaurine, nilotinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).

– Crizotinib: diminution de l'effet des contraceptifs oraux.

– Le dasatinib et peut-être aussi d'autres inhibiteurs de protéines kinases: diminution de l'absorption en cas d'association à des médicaments qui peuvent avoir une influence sur le pH gastrique; un intervalle de quelques heures est indiqué.

– Les inhibiteurs de protéines kinases (sauf l'afatinib, la midostaurine, le nintédanib, le régorafénib et le tramétinib) sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

– L'afatinib est un substrat de la P-gp (voir *Tableau 1d. dans Intro.6.3.*).

– L'alectinib est de plus un inhibiteur de la P-gp.

– Le cabozantinib est de plus un inhibiteur de la P-gp.

– Le céritinib est de plus un substrat de la P-gp et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp.

– Le cobimétinib est de plus un substrat de la P-gp.

– Le crizotinib est de plus un inhibiteur du CYP3A4, et un substrat et inhibiteur de la P-gp.

– Le dabrafénib est de plus un substrat du CYP2C8 et inducteur de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, et un inducteur de la P-gp.

– L'erlonitib est de plus un substrat du CYP1A2 (avec des concentrations plasmatiques fortement réduites chez les fumeurs) et de la P-gp.

– L'idéalisisib est de plus un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat de la P-gp.

– L'imatinib est de plus un inhibiteur du CYP3A4.

– Le lapatinib est de plus un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur de la P-gp.

– Le lenvatinib est de plus un substrat de la P-gp.

– La midostaurine est un substrat du CYP2C9.

- Le nilotinib est de plus un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat de la P-gp.
- Le nintédanib est un substrat de la P-gp.
- L'osimertinib est de plus un substrat de la P-gp.
- Le ponatinib est de plus un inhibiteur de la P-gp.
- Le ribociclib est de plus un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp.
- Le tramétinib est un substrat de la P-gp.
- Le vandétanib est de plus un inducteur du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp.

Précautions particulières

- Voir 13. Médicaments antitumoraux

ALECENSA (Roche) ▼

aleciclib (chlorhydrate) gél.			
224 x 150 mg	U.H.	[5.787 €]	

BOSULIF (Pfizer) ▼

bosutinib compr. pellic.			
28 x 100 mg	U.H.	[954 €]	
28 x 500 mg	U.H.	[3.988 €]	

CABOMETYX (Ipsen) ▼

cabozantinib (malate) compr. pellic.			
30 x 20 mg	U.H.	[6.784 €]	
30 x 40 mg	U.H.	[6.784 €]	
30 x 60 mg	U.H.	[6.784 €]	

CAPRELSA (Sanofi Belgium) ▼

vandétanib compr. disp.			
30 x 100 mg	U.H.	[2.120 €]	
30 x 300 mg	U.H.	[5.088 €]	

COTELLIC (Roche) ▼

cobimétinib (hémifumarate) compr. pellic.			
63 x 20 mg	U.H.	[5.802 €]	

GIOTRIF (Boehringer Ingelheim)

afatinib (dimaléate) compr. pellic.			
28 x 20 mg	U.H.	[2.133 €]	
28 x 30 mg	U.H.	[2.133 €]	
28 x 40 mg	U.H.	[2.133 €]	
28 x 50 mg	U.H.	[2.133 €]	

GLIVEC (Novartis Pharma) ▼

imatinib (mésilate) compr. pellic.			
30 x 400 mg	R/a! ⊕	985,16 €	
gél.			
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.006,15 €	

IBRANCE (Pfizer) ▼

palbociclib gél.			
21 x 75 mg	U.H.	[4.049 €]	
21 x 100 mg	U.H.	[4.049 €]	
21 x 125 mg	U.H.	[4.049 €]	

ICLUSIG (Incyte) ▽

ponatinib (chlorhydrate) compr. pellic.			
60 x 15 mg	U.H.	[6.307 €]	
30 x 45 mg (médicament orphelin)	U.H.	[6.307 €]	

IMATINIB ACCORD (Accord)

imatinib (mésilate) compr. pellic. (séc.)			
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.006,26 €	
30 x 400 mg	R/a! ⊕	985,28 €	

IMATINIB EG (Eurogenerics)

imatinib (mésilate) compr. pellic. (séc.)			
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.005,60 €	
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.005,60 €	
compr. pellic.			
30 x 400 mg	R/a! ⊕	984,62 €	
30 x 400 mg	R/a! ⊕	984,62 €	

(ces conditionnements sont disponibles en blister et en flacon)

IMATINIB KRKA (KRKA)

imatinib (mésilate) compr. pellic. (séc.)			
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.006,26 €	
compr. pellic.			
30 x 400 mg	R/a! ⊕	985,28 €	
compr. disp. (séc.)			
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.005,60 €	
compr. disp.			
30 x 400 mg	R/a! ⊕	984,62 €	

IMATINIB MYLAN (Mylan)

imatinib (mésilate) compr. pellic. (séc.)			
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.005,60 €	
30 x 400 mg	R/a! ⊕	984,62 €	
90 x 400 mg	R/a! ⊕	2.351,73 €	

IMATINIB SANDOZ (Sandoz)

imatinib (mésilate) compr. pellic. (séc.)			
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.006,26 €	
30 x 400 mg	R/a! ⊕	985,28 €	

IMATINIB TEVA (Teva)

imatinib (mésilate) compr. pellic. (séc.)			
120 x 100 mg	R/a! ⊕	1.006,26 €	
30 x 400 mg	R/a! ⊕	985,28 €	

IMBRUVICA (Janssen-Cilag) ▼

ibrutinib gél.			
90 x 140 mg (médicament orphelin)	U.H.	[6.085 €]	

INLYTA (Pfizer)

axitinib compr. pellic.			
56 x 1 mg	U.H.	[713 €]	
56 x 5 mg	U.H.	[3.565 €]	

IRESSA (AstraZeneca)

géfítinib compr. pellic.			
30 x 250 mg	U.H.	[2.331 €]	

JAKAVI (Novartis Pharma)

ruxolitinib (phosphate) compr.			
56 x 5 mg	U.H.	[1.788 €]	
56 x 10 mg	U.H.	[3.576 €]	
56 x 15 mg	U.H.	[3.576 €]	
56 x 20 mg	U.H.	[3.576 €]	

KISQALI (Novartis Pharma) ▼

ribociclib (succinate) compr. pellic.			
21 x 200 mg	U.H.	[1.350 €]	

LENVIMA (Eisai) ▼ \mathcal{R}					
lenvatinib (mésilate) gél.					
30 x 4 mg	U.H.	[1.650 €]			
30 x 10 mg	U.H.	[1.650 €]			
MEKINIST (Novartis Pharma) ▼					
tramétinib compr. pellic.					
30 x 0,5 mg	U.H.	[1.807 €]			
30 x 2 mg	U.H.	[7.227 €]			
NEXAVAR (Bayer)					
sorafénib (tosylate) compr. pellic.					
112 x 200 mg (médicament orphelin)	U.H.	[3.533 €]			
RYDAPT (Novartis Pharma) ▼					
midostaurine caps. molle					
56 x 25 mg (médicament orphelin)	U.H.	[6.909 €]			
SPRYCEL (Bristol-Myers Squibb)					
dasatinib compr. pellic.					
60 x 20 mg	U.H.	[2.004 €]			
60 x 50 mg	U.H.	[4.119 €]			
60 x 70 mg	U.H.	[4.119 €]			
30 x 100 mg	U.H.	[3.867 €]			
STIVARGA (Bayer)					
régorafénib compr. pellic.					
84 x 40 mg	U.H.	[2.418 €]			
SUTENT (Pfizer)					
sunitinib (malate) gél.					
30 x 12,5 mg	U.H.	[1.380 €]			
30 x 25 mg	U.H.	[2.759 €]			
30 x 50 mg	U.H.	[5.518 €]			
TAFINLAR (Novartis Pharma)					
dabrafénib (mésilate) gél.					
28 x 50 mg	U.H.	[1.195 €]			
28 x 75 mg	U.H.	[1.793 €]			
TAGRISSE (AstraZeneca) ▼					
osimertinib (mésylate) compr. pellic.					
30 x 40 mg	U.H.	[6.466 €]			
30 x 80 mg	U.H.	[6.466 €]			
TARCEVA (Roche) \mathcal{R}					
erlotinib (chlorhydrate) compr. pellic.					
30 x 100 mg	U.H.	[1.893 €]			
30 x 150 mg	U.H.	[2.331 €]			
TASIGNA (Novartis Pharma)					
nilotinib (chlorhydrate) gél.					
112 x 150 mg	U.H.	[2.771 €]			
112 x 200 mg (médicament orphelin)	U.H.	[3.988 €]			
TYVERB (Novartis Pharma)					
lapatinib (ditosylate) compr. pellic.					
140 x 250 mg	U.H.	[2.454 €]			
VARGATEF (Boehringer Ingelheim) ▼					
nintédanib (ésilate) caps. molle					
120 x 100 mg	U.H.	[2.369 €]			
60 x 150 mg	U.H.	[2.369 €]			
VOTRIENT (Novartis Pharma)					
pazopanib (chlorhydrate) compr. pellic.					
90 x 200 mg	U.H.	[2.516 €]			
60 x 400 mg	U.H.	[3.355 €]			
XALKORI (Pfizer) ▼ \mathcal{R}					
crizotinib gél.					
60 x 200 mg	U.H.	[4.196 €]			
60 x 250 mg	U.H.	[5.225 €]			
ZELBORAF (Roche)					
vémurafénib (coprécipité) compr. pellic.					
56 x 240 mg	U.H.	[1.793 €]			
ZYDELIG (Gilead Sciences) ▼					
idélalisib compr. pellic.					
60 x 100 mg	U.H.	[4.028 €]			
60 x 150 mg	U.H.	[4.028 €]			
ZYKADIA (Novartis Pharma) ▼					
céritinib gél.					
150 x 150 mg	U.H.	[6.201 €]			

13.8. ANTITUMORAUX DIVERS

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Grossesse et allaitement pour tous les médicaments de cette classe. La tréтиноïne et le thalidomide sont hautement tératogènes et les analogues du thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide, sont, par prudence, considérés comme équivalents au thalidomide.

– Anagrélide, trioxyde d'arsenic et panobinostat: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse).

– Pour les différentes molécules, il existe des contre-indications spécifiques mentionnées dans les RCP.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Amsacrine: hypotension, convulsions, hépatotoxicité.

– Anagrélide: effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques; **allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).**

– Arsenic trioxyde: syndrome d'activation des leucocytes, hyperglycémie; **allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.).**

– *Bacilles de Calmette-Guérin*: cystite, dyspnée, fièvre, arthralgies, infection systémique.

– Bexarotène: leucopénie, hyperlipidémie, hypothyroïdie, réactions cutanées, céphalées, **tératogénicité**.

– Bortézomib: neuropathie périphérique, rash, myalgies, arthralgies, hypotension.

– Carfilzomib: neuropathie périphérique, effets indésirables cardio-vasculaires (p.ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, thromboembolie veineuse), réactions liées à la perfusion.

– Évériolimus: immunosuppression, aphtes, diarrhée, hyperglycémie, hyperlipidémie, pneumopathie interstitielle.

– Ixazomib: toxicité hématologique, neuropathie périphérique, hépatotoxicité.

– Léfnalidomide, pomalidomide et thalidomide: toxicité hématologique, neuropathie périphérique, thromboembolie, troubles gastro-intestinaux, **tératogénicité**.

– Mitotane: leucopénie, troubles de la coagulation, troubles du système nerveux central.

– Olaparib: toxicité hématologique, troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, **tératogénicité**.

– Panobinostat: toxicité hématologique, troubles gastro-intestinaux, toxicité cardiaque (e.a. **allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes (voir Intro.6.2.2.)**), rénale et hépatique, **tératogénicité**.

– Temsirolimus: immunosuppression, aphtes, diarrhée, hyperglycémie, hyperlipidémie, pneumopathie interstitielle.

– Trabectédine: troubles hématologiques et gastro-intestinaux, hépatotoxicité, rhabdomyolyse.

– Tréтиноïne: sécheresse de la peau et des muqueuses, érythème, alopecie, chéllite, céphalées, douleurs osseuses, **tératogénicité**.

– Vénétoclax: syndrome de lyse tumorale, immunosuppression, troubles gastro-intestinaux, hyperphosphatémie, **tératogénicité**.

– Vismodégib: spasmes musculaires, alopecie, prurit, perte de poids, dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, **tératogénicité**.

Grossesse et allaitement

– **Voir 13. Médicaments antitumoraux**

Interactions

– **Voir 13. Médicaments antitumoraux**
– Anagrélide, arsenic trioxyde et panobinostat: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres

médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

– Le carfilzomib est un substrat et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Thalidomide: sédation accrue en association à d'autres médicaments ayant un effet sédatif ou à l'alcool.

– L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– L'ixazomib est un substrat de plusieurs isoenzymes CYP, surtout du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– Le mitotane est un inducteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– Le panobinostat est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le temsirolimus est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

– L'olaparib est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, et un substrat de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le pomalidomide est un substrat du CYP1A2 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– La trabectédine est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le vénétoclax est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

– Le vismodégib est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– **Voir 13. Médicaments antitumoraux**

– Les comprimés à base d'olaparib ont une meilleure biodisponibilité que les gélules; la substitution entre les deux formes sans adaptation posologique peut entraîner des effets indésirables graves (lors du passage aux comprimés), ou un échec thérapeutique (lors du passage aux gélules).

AFINITOR (Novartis Pharma)

évériolimus

compr.

30 x 5 mg

30 x 10 mg

U.H.

U.H.

[2.098 €]

[2.972 €]

AMSIDINE (NordMedica)

amsacrine
sol. perf. (sol. à diluer + solv.) i.v. [2x flac.]
6 x 75 mg/1,5 ml + 13,5 ml solv.
U.H. [919 €]

ATREMIA (Teva) 

anagrélide (chlorhydrate)
gél.
100 x 0,5 mg U.H. [187 €]

BCG MEDAC (Lamepro)

Bacilles Calmette-Guérin (souche RIVM)
susp. (pdr + solv.) i.vésic. [flac. + sac]
1 x 200.000.000 à 3.000.000.000 bacilles
+ 50 ml solv. U.H. [128 €]

ERIVEDGE (Roche) ▼ ▽

vismodégib
gél.
28 x 150 mg U.H. [4.412 €]

FARYDAK (Novartis Pharma) ▼ ▽

panobinostat (lactate)
gél.
6 x 10 mg U.H. [4.515 €]
6 x 15 mg U.H. [4.515 €]
6 x 20 mg U.H. [4.515 €]
(médicament orphelin)

IMNOVID (Celgene) ▼ ▽

pomalidomide
gél.
21 x 1 mg U.H. [9.540 €]
21 x 2 mg U.H. [9.540 €]
21 x 3 mg U.H. [9.540 €]
21 x 4 mg U.H. [9.540 €]
(système de distribution contrôlé et programme
de gestion du risque; médicament orphelin)

KYPROLIS (Amgen) ▼

carfilzomib
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 10 mg U.H. [212 €]
1 x 30 mg U.H. [636 €]
1 x 60 mg U.H. [1.272 €]
(médicament orphelin)

LYNPARZA (AstraZeneca) ▼ 

olaparib
compr. pellic.
112 x 100 mg U.H. [5.279 €]
112 x 150 mg U.H. [5.279 €]
gél.
448 x 50 mg U.H. [5.279 €]

LYSODREN (HRA Pharma) 

mitotane
compr. (séc.)
100 x 500 mg U.H. [611 €]

NINLARO (Takeda) ▼ 

ixazomib (citrate)
gél.
3 x 2,3 mg U.H. [7.632 €]
3 x 3 mg U.H. [7.632 €]
3 x 4 mg U.H. [7.632 €]
(médicament orphelin)

ONCOTICE (MSD)

Bacilles Calmette-Guérin (souche Tice)
susp. (pdr) i.vésic. [flac.]
1 x 200.000.000 à 800.000.000 CFU
R/a O 59,91 €

REVLIMID (Celgene) ▼ ▽ 

lénalidomide
gél.
21 x 2,5 mg U.H. [5.351 €]
21 x 5 mg U.H. [5.351 €]
21 x 7,5 mg U.H. [5.351 €]
21 x 10 mg U.H. [5.351 €]
21 x 15 mg U.H. [5.351 €]
21 x 20 mg U.H. [5.351 €]
21 x 25 mg U.H. [5.351 €]
(système de distribution contrôlé et programme
de gestion du risque; médicament orphelin)

TARGETIN (Eisai)

bexarotène
caps. molle
100 x 75 mg R/a! O 1.165,49 €

THALIDOMIDE CELGENE (Celgene) ▽

thalidomide
gél.
28 x 50 mg R/a O 415,95 €
(système de distribution contrôlé et programme
de gestion du risque)

TORISEL (Pfizer)

temsirolimus
sol. perf. (sol. à diluer + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 30 mg/1,2 ml + 1,8 ml solv.
U.H. [815 €]
(médicament orphelin)

TRISENOX (Teva)

arsenic trioxyde
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]
10 x 10 mg/10 ml U.H. [3.012 €]

VELCADE (Janssen-Cilag) ▽

bortézomib (boronate de mannitol)
sol. inj. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 1 mg U.H. [327 €]
sol. inj. (pdr) i.v./s.c. [flac.]
1 x 3,5 mg U.H. [1.066 €]

VENCLYXTO (AbbVie) ▼

vénetoclax
compr. pellic.
14 x 10 mg U.H. [99 €]
7 x 50 mg U.H. [247 €]
7 x 100 mg U.H. [494 €]

VESANOID (Cheplapharm) 

trétinoïne
caps. molle
100 x 10 mg R/a! O 342,04 €

VOTUBIA (Novartis Pharma)

évérolimus
compr.
30 x 2,5 mg U.H. [1.317 €]
30 x 5 mg U.H. [2.634 €]
30 x 10 mg U.H. [3.792 €]
compr. disp.
30 x 2 mg U.H. [1.054 €]
30 x 3 mg U.H. [1.580 €]
30 x 5 mg U.H. [2.634 €]
(médicament orphelin)

XAGRID (Shire) 

anagrélide (chlorhydrate)
gél.
100 x 0,5 mg U.H. [187 €]

YONDELIS (Pharma Mar) 

trabectédine
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 0,25 mg U.H. [463 €]
1 x 1 mg U.H. [1.743 €]
(médicament orphelin)

13.9. MÉDICAMENTS ANTIHORMONAUX UTILISÉS EN ONCOLOGIE

Ce chapitre reprend une série de médicaments antihormonaux utilisés presque exclusivement en oncologie.

13.9.1. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes en oncologie

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes bazédoxifène et raloxifène, utilisés dans l'ostéoporose, sont discutés en 9.5.4., et le clomifène utilisé dans le cadre de la procréation assistée est discuté en 6.5.1. Ici sont discutés le tamoxifène et le fulvestran.

13.9.1.1. Tamoxifène

Le tamoxifène exerce un effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes du squelette et du foie, un effet antagoniste sur les récepteurs aux estrogènes du tissu mammaire, et un effet agoniste partiel au niveau de l'endomètre.

Positionnement

– Le tamoxifène est utilisé comme traitement adjuvant en cas de carcinome mammaire avec des récepteurs hormonaux positifs, aussi bien avant qu'après la ménopause [voir *Folia de janvier 2006* et *Folia de novembre 2007*]. Le traitement par le tamoxifène dure classiquement 5 ans. Il n'est pas clair si un traitement pendant 10 ans au lieu de 5 ans a un meilleur rapport bénéfice/risque: des études randomisées rapportent lors d'un traitement de 10 ans un bénéfice supplémentaire limité en termes de mortalité liée au cancer du sein, mais un risque accru de cancer de l'endomètre et de thromboembolie; il n'est pas clair quels sont les sous-groupes de patientes qui peuvent tirer un bénéfice d'un traitement de plus longue durée [voir *Folia de février 2013*].

– Le tamoxifène est aussi utilisé dans le traitement palliatif du cancer du sein métastasé hormono-dépendant. Plus la teneur en récepteurs hormonaux est élevée, plus grandes sont les chances de réagir favorablement au traitement.

– Il n'y a pas d'unanimité en ce qui concerne l'utilisation du tamoxifène dans la prévention primaire du cancer mammaire chez les femmes à risque fortement accru; indication non reprise dans le RCP [Folia de février 2015].

– Un traitement par le tamoxifène (10 à 20 mg p.j.) pendant 3 mois peut être efficace en cas de mastodynie sévère

ou de gynécomastie invalidante chez l'homme (indications non reprises dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Association à la paroxétine ou la fluoxétine (voir rubrique «Interactions»).

Effets indésirables

– Bouffées de chaleur: fréquent.
– Sécheresse vaginale avec dyspareunie et prurit vulvaire: fréquent.
– Hyperplasie kystique de l'endomètre, avec pertes sanguines vaginales et rarement développement d'un carcinome de l'endomètre.
– Kystes ovariens et (fréquemment) oligo- ou aménorrhée, règles irrégulières chez les femmes non ménopausées.
– Nausées et vomissements.
– Crampes au mollet.
– Troubles visuels.
– Rash.
– Hypercalcémie, hypertriglycéridémie.
– Leucopénie et thrombopénie.
– Risque accru de thromboembolie veineuse et AIT.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Interactions

– Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
– Le tamoxifène est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Le tamoxifène est une prodrogue qui est transformée par le CYP2D6 en son métabolite actif. **L'utilisation de paroxétine et de fluoxétine, des inhibiteurs puissants du CYP2D6, est déconseillée chez les femmes traitées par le tamoxifène [voir Folia avril 2010].**

Précautions particulières

– Etant donné le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre, un contrôle échographique annuel de la cavité utérine avec biopsie éventuelle, est indiqué, certainement en cas de saignements utérins.

– La prudence s'impose chez les femmes avec des antécédents de thrombo-embolie veineuse. En cas d'intervention chirurgicale majeure ou d'immobilisation prolongée, un traitement préventif anticoagulant doit être envisagé.

NOLVADEX (AstraZeneca) Ⓢ			
tamoxifène (citrate) compr. D 56 x 20 mg	R/a ⊖	17,31 €	
NOLVADEX (Pi-Pharma) Ⓢ			
tamoxifène (citrate) compr. D 60 x 20 mg (importation parallèle)	R/a ⊖	18,20 €	
TAMOPLEX (Teva) Ⓢ			
tamoxifène (citrate) compr. 84 x 20 mg	R/a ⊖	23,46 €	
TAMOXIFEN MYLAN (Mylan) Ⓢ			
tamoxifène (citrate) compr. (séc.) 60 x 20 mg	R/a ⊖	18,20 €	
TAMOXIFEN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ			
tamoxifène (citrate) compr. pellic. 60 x 20 mg	R/a ⊖	18,20 €	
90 x 20 mg	R/a ⊖	24,66 €	

13.9.1.2. Fulvestrant

Le fulvestrant est un antagoniste pur des récepteurs aux estrogènes.

Positionnement

– Cancer du sein localement avancé ou métastaté avec des récepteurs aux estrogènes positifs, chez les femmes ménopausées.

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Grossesse et allaitement.
– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Bouffées de chaleur: fréquent.
– Nausées, céphalées.
– Rash.
– Élévation des enzymes hépatiques.
– Risque accru de thromboembolie veineuse.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

FASLODEX (AstraZeneca) Ⓢ			
fulvestrant sol. inj. i.m. [ser. préremplie] 2 x 250 mg/5 ml	R/a! ⊖	504,28 €	

13.9.2. Inhibiteurs de l'aromatase

L'anastrozole, l'exémestane et le létrozole inhibent ou inactivent l'aromatase et diminuent ainsi la synthèse des estrogènes.

Positionnement

– Les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés dans le traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. Ils sont généralement administrés pendant 5 ans ou moins longtemps en cas de remplacement par le tamoxifène. Une administration de plus longue durée a été étudiée, mais elle n'a pas entraîné jusqu'à présent d'augmentation de la survie.

– Il n'y a pas d'unanimité quant à l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase dans la prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque fortement accru; indication non mentionnée dans le RCP [voir Folia de février 2015].

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– Grossesse et allaitement.
– Femmes non ménopausées.

Effets indésirables

– Aggravation des bouffées de chaleur de la périménopause, sécheresse vaginale et dyspareunie.
– Plaintes articulaires.
– Diminution de la densité osseuse avec risque accru de fractures.
– Risque accru de thromboembolie veineuse (moins qu'avec le tamoxifène).

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Anastrozole

ANASTROZOL ACTAVIS (Aurobindo) Ⓢ			
anastrozole compr. pellic. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €	
84 x 1 mg	R/a ⊖	78,09 €	

ANASTROZOLE EG (Eurogenerics) Ⓢ			
anastrozole compr. pellic. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €	
98 x 1 mg	R/a ⊖	78,62 €	

ANASTROZOLE TEVA (Teva) Ⓢ			
anastrozole compr. pellic. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €	
98 x 1 mg	R/a ⊖	78,62 €	

ANASTROZOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ			
anastrozole compr. pellic. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €	
98 x 1 mg	R/a ⊖	78,62 €	

ARIMIDEX (AstraZeneca) ①

anastrozole compr. pellic. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €
84 x 1 mg	R/a ⊖	78,09 €

ARIMIDEX (Impexco) ①

anastrozole compr. pellic. 84 x 1 mg (importation parallèle)	R/a ⊖	78,09 €
---	-------	---------

Exémestane**AROMASIN (Pfizer) ①**

exémestane compr. enr. 30 x 25 mg	R/a ⊖	57,38 €
100 x 25 mg	R/a ⊖	145,95 €

AROMASIN (PI-Pharma) ①

exémestane compr. enr. 30 x 25 mg	R/a ⊖	57,38 €
100 x 25 mg (importation parallèle)	R/a ⊖	144,33 €

EXEMESTANE TEVA (Teva) ①

exémestane compr. pellic. 30 x 25 mg	R/a ⊖	57,38 €
100 x 25 mg	R/a ⊖	146,28 €

EXEMESTAN SANDOZ (Sandoz) ①

exémestane compr. pellic. 30 x 25 mg	R/a ⊖	57,38 €
100 x 25 mg	R/a ⊖	146,28 €

Létrozole**FEMARA (Novartis Pharma) ①**

létrozole compr. pellic. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg	R/a ⊖	80,80 €

FEMARA (Impexco) ①

létrozole compr. pellic. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg (importation parallèle)	R/a ⊖	80,80 €

FEMARA (PI-Pharma) ①

létrozole compr. pellic. 100 x 2,5 mg (importation parallèle)	R/a ⊖	80,80 €
--	-------	---------

LETROZOL ACTAVIS (Aurobindo) ①

létrozole compr. pellic. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
--	-------	---------

LETROZOLE EG (Eurogenerics) ①

létrozole compr. pellic. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg	R/a ⊖	80,80 €

LETROZOLE TEVA (Teva) ①

létrozole compr. pellic. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg	R/a ⊖	80,80 €

LETROZOL SANDOZ (Sandoz) ①

létrozole compr. pellic. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg	R/a ⊖	80,80 €
120 x 2,5 mg	R/	107,71 €

13.9.3. Antiandrogènes**Positionnement**

– Ici sont discutés les anti-androgènes qui ne sont utilisés que dans le cancer de la prostate. La cyprotérone a, en plus du cancer de la prostate, d'autres indications et est discutée en 5.3.5.

– Les antiandrogènes sont utilisés (généralement en association à un analogue de la gonadoréline) en cas de carcinome prostatique inopérable ou métastaté (*voir aussi* 5.3.5.).

Indications (synthèse du RCP)

– Voir RCP.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement chez la partenaire de l'homme.**
– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Diminution de la densité osseuse, dyslipidémie et perturbation de la tolérance glycémique en cas d'utilisation prolongée.

– Abiratérone: aussi effets minéralocorticoïdes (hypertension, rétention hydrique et hypokaliémie), bouffées de chaleur, infections urinaires, problèmes cardiaques (arythmies et insuffisance cardiaque); toxicité hépatique, myopathie, hypertriglycéridémie.

– Bicalutamide, enzalutamide et flutamide: le plus souvent bouffées de chaleur et gynécomastie avec parfois galactorrhée; aussi adynamie, dépression, baisse de libido, céphalées, hypertension artérielle, troubles gastro-intestinaux, dysfonction érectile, azoospermie; toxicité hépatique, rétention hydrique, pneumopathie.

– Enzalutamide: aussi neutropénie, troubles neuropsychiques, convulsions.

Grossesse et allaitement

– **Voir 13. Médicaments antitumoraux**

Interactions

– L'abiratérone est un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

– L'enzalutamide est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4, et un inducteur du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

– Une attention particulière doit être accordée à la possibilité de grossesse chez la partenaire de l'homme traité.

– En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre attentivement les facteurs de risque cardio-vasculaires (taux lipidiques, glycémie).

– Enzalutamide: la prudence s'impose chez les patients avec des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions.

Abiratéron

ZYTIGA (Janssen-Cilag)

abiratéron, acétate compr. 56 x 500 mg	U.H.	[3.101 €]
--	------	-----------

Bicalutamide

BICALUTAMIDE EG (Eurogenerics)

bicalutamide compr. pellic. 28 x 50 mg	R/a! ⊖	62,30 €
100 x 50 mg	R/a! ⊖	198,43 €
28 x 150 mg	R/a! ⊖	144,16 €
100 x 150 mg	R/a! ⊖	419,37 €

BICALUTAMIDE SANDOZ (Sandoz)

bicalutamide compr. pellic. 28 x 50 mg	R/a! ⊖	65,17 €
98 x 50 mg	R/a! ⊖	195,77 €
28 x 150 mg	R/a! ⊖	152,79 €
98 x 150 mg	R/a! ⊖	479,26 €

BICALUTAMIDE TEVA (Teva)

bicalutamide compr. pellic. 56 x 50 mg	R/a! ⊖	122,57 €
--	--------	----------

CASODEX (AstraZeneca)

bicalutamide compr. pellic. 28 x 50 mg	R/a! ⊖	62,30 €
compr. 28 x 150 mg	R/a! ⊖	144,17 €

Enzalutamide

XTANDI (Astellas)

enzalutamide caps. molle 112 x 40 mg	U.H.	[3.102 €]
--	------	-----------

Flutamide

FLUTAMIDE EG (Eurogenerics)

flutamide compr. 100 x 250 mg	R/a! ⊖	53,18 €
200 x 250 mg	R/a! ⊖	98,85 €

13.10. MÉDICAMENTS CONTRE LES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTITUMORAUX

Les érythropoïétines, qui sont utilisées entre autres dans l'anémie consécutive à une chimiothérapie, sont discutées au point 2.3.1. Les facteurs de croissance hématopoïétiques utilisés dans la neutropénie consécutive à une chimiothérapie sont discutés en 2.3.3. Les inhibiteurs de la xanthine-oxydase et la rasburicase qui sont utilisés dans l'hyperuricémie aiguë lors de l'instauration de certaines chimiothérapies sont discutés en 9.3.

Positionnement

– Le dexrazoxane, un inhibiteur de la topo-isomérase 2, est proposé comme antidote en cas d'extravasation des anthracyclines. Il est aussi parfois utilisé comme antidote en cas de cardiotoxicité des anthracyclines.

– Le mesna est utilisé pour contre-carrer la toxicité vésicale du cyclophosphamide et de l'ifosfamide.

Contre-indications

– Mesna: insuffisance rénale.

Effets indésirables

– Voir 13. Médicaments antitumoraux
– Dexrazoxane: troubles gastro-intestinaux, susceptibilité accrue aux infections.

Grossesse et allaitement

– Voir 13. Médicaments antitumoraux

Dexrazoxane

SAVENE (Clinigen)  

dexrazoxane (chlorhydrate) sol. perf. à diluer (pdr + solv.) i.v. [2x flac.] 10 x 500 mg + solv.	U.H.	[9.742 €]
--	------	-----------

Mesna

UROMITEXAN (Baxter)  

mesna sol. inj./perf. i.v. [flac.] 15 x 400 mg/4 ml	R/b ○	37,93 €
---	-------	---------

14. Minéraux et vitamines

- 14.1. Minéraux
- 14.2. Vitamines

Seules les préparations enregistrées comme médicaments sont mentionnées ici. Beaucoup de préparations à base de minéraux et de vitamines sont proposées sous forme de compléments alimentaires.

14.1. Minéraux

Le calcium est repris en 9.5.1. avec les médicaments de l'ostéoporose.

14.1.1. FER

Les préparations de fer, ainsi que les associations de fer et d'acide folique sont reprises ici.

Positionnement

– Dans l'anémie ferriprive, il suffit généralement d'administrer le fer par voie orale. Il est préférable d'administrer un composé de fer bivalent (gluconate, sulfate) car le fer est assimilé sous sa forme ferreuse. A cette fin, on utilisera de préférence une préparation de fer monocomposée.

– De l'acide ascorbique est parfois associé au fer dans le but d'en améliorer l'absorption: l'importance clinique n'est pas claire.

– Lors du traitement d'une carence en fer, il faut tenir compte du fait que les réserves en fer de l'organisme doivent être reconstituées, en poursuivant la prise de fer pendant 2 à 3 mois après la normalisation du taux d'hémoglobine.

– Dans certains cas, p.ex. après une gastrectomie, la prise de fer devra même être continue. Certaines chirurgies bariatriques peuvent également entraîner une malabsorption et une carence en fer.

– Un supplément de fer n'est pas indiqué en cas de grossesse normale.

– Un faible taux de fer sérique sans ferritine diminuée n'est pas une indication pour une supplémentation en fer.

– L'administration parentérale de fer ne se justifie que très rarement, p.ex. lors de troubles graves de l'absorption ou après échec d'un traitement par voie orale.

Indications (synthèse du RCP)

– Anémie ferriprive.

Contre-indications

– Fer parentéral: insuffisance hépatique, insuffisance rénale aiguë.

Effets indésirables

– Administration orale: troubles digestifs, diarrhée ou constipation, noircissement des selles.

– Préparations orales liquides ou solubles: aussi coloration réversible des dents (il est préférable de les boire avec une paille).

– Administration intraveineuse, surtout avec le complexe fer-dextran: hypotension (surtout en cas d'administration intraveineuse rapide) pouvant aller jusqu'au choc; réactions d'hypersensibilité généralisées allant jusqu'à l'anaphylaxie sévère, avec un risque accru chez les patients souffrant d'affections allergiques telles l'asthme ou l'eczéma, et chez les patients atteints d'affections immunitaires ou inflammatoires.

– Administration intramusculaire: douleur et coloration brunâtre, parfois irréversible, de la peau au niveau du site d'injection.

– Un surdosage peut entraîner une intoxication grave, surtout chez les enfants.

Interactions

– Diminution de l'absorption entre autres des bisphosphonates, de la lévodopa, de la lévothyroxine, des quinolones et des tétracyclines en cas d'utilisation concomitante de fer.

– Diminution de l'absorption du fer en cas d'utilisation concomitante entre autres d'antiacides, de sels de calcium, de tétracyclines, de quinolones, de produits laitiers, de café ou de thé.

– Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre la prise de fer et celle d'autres médicaments.

Précautions particulières

– L'administration du fer pendant ou après le repas diminue les troubles gastro-intestinaux mais en diminue aussi l'absorption.

– Il est déconseillé d'administrer du fer sans rechercher la cause de la carence en fer (p.ex. perte de sang gastro-intestinale).

– La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

– Administration intraveineuse: l'administration d'une dose-test ne permet pas de prédire une réaction anaphylactique. Pendant l'administration intraveineuse et après celle-ci, il convient de surveiller le patient et d'avoir du matériel de réanimation sous la main.

Posologie

– Adulte: l'organisme peut assimiler environ 100 mg de fer élémentaire par voie orale par jour.

– Enfants: 2 à 3 mg de fer élémentaire/kg/jour.

– Dans les spécialités à usage oral reprises ci-dessous, la quantité de fer élémentaire est mentionnée entre parenthèses.

14.1.1.1. Spécialités à usage oral**Fer gluconate**

LOSFERRON (Grünenthal)

fer(II), gluconate compr. efferv. (séc.)	R/	9,69 €
30 x 695 mg		
60 x 695 mg		
(éq. fer(II) 80 mg)	R/	18,30 €

Polysaccharate ferrique

FERRICURE (Trenker)

fer(III), polysaccharide gél. [150 mg fer(III)]		
28 x 326 mg	R/	10,40 €
56 x 326 mg	R/	17,06 €
sol. [100 mg/5 ml fer(III)]		
60 ml 225 mg/5 ml	R/	9,11 €
200 ml 225 mg/5 ml	R/	21,30 €

Fer sulfate

FERO-GRAD 500 (Pharma Logistics)

fer(II), sulfate 525 mg (éq. fer(II) 105 mg) ascorbate, sodium 500 mg compr. lib. prol.		
30	R/	10,22 €
60	R/	19,38 €

FERO-GRADUMET (Pharma Logistics)

fer(II), sulfate compr. lib. prol.		
30 x 525 mg	R/	5,44 €
60 x 525 mg		
(éq. fer(II) 105 mg)	R/	10,54 €

TARDYFERON (Pierre Fabre Medicament)

fer(II) (sulfate) compr. lib. prol.		
30 x 80 mg	R/	9,89 €
100 x 80 mg		
(éq. fer(II) 80 mg)	R/	27,50 €

Association fer + acide folique

GESTIFERROL (Kela)

acide folique 0,5 mg fer(II), fumarate 200 mg (éq. fer(II) 65 mg) compr. (séc.)		
36	R/	6,21 €

14.1.1.2. Spécialités à usage parentéral

FERCAYL (Sterop) ▼ ▽

fer(III) (dextran) sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]		
5 x 100 mg/2 ml (50 mg/1 ml)	R/	15,91 €

INJECTAFER (Vifor) ▼ ▽

fer(III) (carboxymaltose) sol. inj./perf. i.v. [flac., 50 mg/1 ml]		
5 x 100 mg/2 ml	U.H.	[117 €]
5 x 500 mg/10 ml	U.H.	[583 €]

VENOFER (Vifor) ▼ ▽

fer(III) (saccharose) sol. inj./perf. i.v. [amp., 20 mg/1 ml]		
5 x 100 mg/5 ml	U.H.	[55 €]

14.1.2. FLUORURE**Positionnement**

– Le fluorure est appliqué localement en prévention des caries dentaires [voir *Folia d'avril 2013*].

– Il n'y a pas d'indication pour l'usage systémique de fluorure. Même chez les enfants, l'administration de faibles doses de fluorure par voie générale en prévention des caries n'est plus recommandée: l'utilisation journalière d'un dentifrice à base de fluorure est suffisante. La prévention et le traitement de l'ostéoporose ne sont pas des indications.

– Les bains de bouche avec une solution fluorée sont inutiles en cas d'utilisation d'un dentifrice fluoré, et sont à déconseiller chez les enfants de moins de 6 ans.

– Les gels et les vernis fluorés sont destinés à l'application par le dentiste.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des caries (application locale).

Effets indésirables

– Utilisation chronique de doses élevées de fluorure: effets indésirables graves (p.ex. des anomalies osseuses et dentaires).

– Surdosage: troubles gastro-intestinaux, hypocalcémie et hypoglycémie, et éventuellement dépression respiratoire et cardiaque.

Grossesse et allaitement

– L'usage systémique de fluorure est déconseillé également pendant la grossesse.

Posologie

– Application locale en prévention des caries

- Jusqu'à l'âge de 2 ans, un dentifrice pour enfants contenant au maximum 1.000 ppm (*parts par million*) de fluorure doit être utilisé. A partir de 2 ans et jusqu'à l'âge de 6 ans, on utilise un dentifrice pour enfants contenant 1.000 à 1.450 ppm de fluorure. A partir de l'âge de 6 ans, un dentifrice ordinaire (1.450 ppm de fluorure) peut être utilisé.

- Il est recommandé à tout âge de se brosser les dents matin et soir (de préférence avant le coucher).

- Chez les enfants de moins de 6 ans, la quantité de dentifrice recommandée correspond à la taille d'un petit pois. Dans toutes les autres tranches d'âge: 1 à 2 cm.

Fluorure à usage local*ELMEX MEDICAL GEL (Gaba)*

dectafleur 2,87 mg/1 g	
fluorure, sodium 22 mg/1 g	
olafleur 30 mg/1 g	
gel dent. [1,25 % fluorure]	
38 g	7,19 €
(12.500 ppm de fluorure)	

Fluorure à usage systémique*FLUOR (SMB)*

fluorure, sodium	
gtts sol.	
30 ml 5,5 mg/1 ml	3,15 €
(éq. fluorure 0,25 mg/3 gtts)	
Posol. – (médicament à déconseiller)	

Z-FLUOR (Meda Pharma)

fluorure, sodium	
compr. à sucer [0,25 mg fluorure]	
200 x 0,55 mg	10,64 €
Posol. – (médicament à déconseiller)	

14.1.3. MAGNÉSIUM**Positionnement**

– L'administration de magnésium ne se justifie qu'en présence d'une carence en magnésium: celle-ci est le plus souvent d'origine médicamenteuse (p.ex. fuite tubulaire due au tacrolimus, à la ciclosporine et à certaines chimiothérapies).

– Les crampes musculaires sans carence en magnésium ne sont pas une indication [*voir Folia d'avril 2018*].

– Le magnésium est administré par voie intraveineuse dans le traitement des convulsions et des arythmies cardiaques consécutives à une carence sévère en magnésium, ainsi que dans le traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie.

Contre-indications

– Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

– Effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales).

– Chez les patients atteints d'insuffisance rénale: risque d'hypermagnésémie avec bouffées de chaleur, hypotension, perte des réflexes musculaires, faiblesse musculaire, somnolence.

Précautions particulières

– En cas d'insuffisance rénale, il y a accumulation de magnésium.

– La détermination des taux sériques de magnésium est un mauvais indicateur de la réserve corporelle totale en magnésium.

– L'administration de magnésium par voie orale est de préférence répartie en plusieurs prises.

MAGNECLO STEROP (Sterop) 

magnésium, chlorure	
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp., 30 mEq/10 ml]	
10 x 3 g/10 ml	R/ 50,83 €
(éq. magnésium 35,87 mg/1 ml)	
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp., 10 mEq/10 ml]	
10 x 1 g/10 ml	R/ 30,37 €
(éq. magnésium 11,96 mg/1 ml)	
(i.m.: exceptionnellement, voir RCP)	

MAGNESIUM SULFATE STEROP (Sterop) 

magnésium, sulfate	
sol. inj. i.m./i.v. [amp.]	
10 x 1 g/10 ml	R/ 15,94 €
(éq. magnésium 9,87 mg/1 ml)	
sol. perf. à diluer i.m./i.v. [amp.]	
10 x 1 g/2 ml	R/ 19,36 €
(éq. magnésium 49,35 mg/1 ml)	
10 x 2 g/10 ml	R/ 28,45 €
(éq. magnésium 19,75 mg/1 ml)	
10 x 2,5 g/5 ml	R/ 28,87 €
(éq. magnésium 49,35 mg/1 ml)	
10 x 3 g/10 ml	R/ 35,29 €
(éq. magnésium 29,58 mg/1 ml)	
10 x 6 g/20 ml	R/ 37,13 €
(éq. magnésium 29,58 mg/1 ml)	
(i.m.: exceptionnellement, voir RCP)	

ULTRA MG (Melisana) 

magnésium, gluconate sol. (pdr, sachet) 20 x 3 g	6,20 €
40 x 3 g	14,23 €
(éq. magnésium 162 mg)	

14.1.4. POTASSIUM**Positionnement**

- Surtout prévention et traitement de la déplétion potassique due à une augmentation des pertes (diurétiques augmentant la perte de potassium, cirrhose hépatique) ou à une diminution des apports (dénutrition, alcoolisme chronique).
- Hypokaliémie avec alcalose: préparations à base de chlorure de potassium.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère.
- Administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique.

Effets indésirables

- Hyperkaliémie avec risque d'arythmies pouvant être fatales (*voir Intro.6.2.7.*).
- Troubles gastro-intestinaux (fréquents).

Interactions

- Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'héparines, d'IECA ou de sartans.

Précautions particulières

- En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'hyperkaliémie ; la prudence est de mise chez les personnes âgées en raison de la fonction rénale diminuée.

Posologie

- *Per os*: 10 à 30 mEq par jour, en fonction de la situation clinique (prophylaxie ou traitement, déplétion modérée ou sévère).

Chlorure de potassium**KALI-STEROP (Sterop) **

potassium, chlorure sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 10 x 746 mg/10 ml (10 mEq/10 ml)	R/ 9,44 €
10 x 1 g/10 ml (13,4 mEq/10 ml)	R/ 15,72 €
10 x 1,5 g/10 ml (20 mEq/10 ml)	R/ 15,72 €
10 x 3 g/10 ml (40 mEq/10 ml)	R/ 19,50 €

STEROPOTASSIUM (Sterop) 

potassium, chlorure sol. (unidose) 10 x 1 g/20 ml (13,5 mEq/20 ml)	5,72 €
--	--------

Gluconate de potassium**ULTRA-K (Melisana) **

potassium, gluconate liquide or. 200 ml 4,68 g/15 ml (20 mEq/15 ml)	5,59 €
---	--------

14.1.5. SÉLÉNIUM**Positionnement**

- L'administration de sélénium ne se justifie que dans le cadre de l'alimentation parentérale ou en cas de carence sévère avérée.

Effets indésirables

- Surdosage aigu: troubles gastro-intestinaux, spasmes musculaires.
- Surdosage chronique: atteinte de la peau et des phanères, neuropathie périphérique.

Précautions particulières

- Les taux sériques de sélénium doivent être régulièrement contrôlés.

SELENIUM AGUETTANT (Aguettant)

sélénium (sous forme de sélénite de sodium) sol. perf. à diluer i.v. [flac.] 10 x 100 µg/10 ml	R/ 95,00 €
--	---------------

14.1.6. ZINC**Positionnement**

- L'administration de zinc ne se justifie que dans le cadre de l'alimentation parentérale ou en cas de carence sévère avérée.
- Des études sur l'effet protecteur des pastilles de zinc contre les infections des voies respiratoires supérieures aboutissent à des résultats contradictoires.

Effets indésirables

- En cas de surdosage: élévation des amylases, troubles gastro-intestinaux, arythmies cardiaques, anémie et thrombopénie.

ZINC AGUETTANT (Aguettant)

zinc (gluconate) sol. perf. à diluer i.v. [flac.] 10 x 10 mg/10 ml	U.H. [85 €]
--	----------------

14.2. Vitamines

Ce chapitre reprend d'abord les spécialités qui ne contiennent qu'une seule vitamine, ainsi que certaines associations classiques. Les vitamines liposolubles sont d'abord discutées, puis les vitamines hydrosolubles. Les multivitamines et les spécialités qui contiennent entre autres des vitamines sont ensuite discutées. Les associations de vitamine C et d'analgésiques sont reprises en 8.2.5.

Positionnement

– Les vitamines sont subdivisées en fonction de leur solubilité: liposoluble ou hydrosoluble. Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont résorbées, transportées et excrétées par les mêmes voies que les lipides alimentaires; elles sont stockées dans différents organes et peuvent être toxiques si elles sont accumulées. Les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B, vitamine C) ne s'accumulent pas et sont facilement excrétées par les reins.

– Pour certaines vitamines, en particulier les vitamines A et D, un surdosage peut entraîner une intoxication.

– Une carence vitaminique importante est rare dans notre pays en dehors de situations pathologiques telles qu'une malabsorption. Cependant, des hypovitaminoses frustes peuvent survenir dans certains groupes de la population (voir au niveau des différentes vitamines).

– Les multivitamines sont largement utilisées dans la prévention cardio-vasculaire (en tant qu'«antioxydants»), mais il a été prouvé de manière convaincante que cela n'a aucun effet protecteur.

– En cas de nutrition parentérale totale, des vitamines et oligo-éléments doivent être ajoutés dans la poche immédiatement avant la perfusion vu que ces éléments ne peuvent pas être ajoutés lors du processus de production en raison de problèmes de stabilité.

– En cas de malabsorption ainsi qu'après certaines chirurgies bariatriques, une carence en vitamine A, D, E, K, B₁₂ et en acide folique peut survenir; en cas de cholestase, une carence en vitamines liposolubles A, D, E et K peut survenir. Dans d'autres affections, la carence vitaminique se limite souvent à une ou deux vitamines.

– Tant que la dose journalière recommandée correspond approximativement aux besoins journaliers, les vitamines sont considérées officiellement comme des denrées alimentaires («nutriments»). Les apports journaliers recommandés (AJR) pour un adulte en bonne santé sont repris ci-dessous pour les différentes vitamines.

Rétinol (vitamine A): 650-750 µg (1 µg correspond à 3,33 UI)

Thiamine (vitamine B₁): 1,1-1,5 mg

Riboflavine (vitamine B₂): 1,2-1,5 mg

Nicotinamide (vitamine B₃= PP): 14-16 mg

Dexpanthénol (vitamine B₅): 5 mg

Pyridoxine (vitamine B₆): 2-3 mg

Cyanocobalamine (vitamine B₁₂): 4 µg

Acide folique: 200-300 µg

Acide ascorbique (vitamine C): 110 mg

Calciférol (vitamine D): 10-15 µg (1 µg correspond à 40 UI)

α-Tocoférol (vitamine E): 11-13mg

Biotine (vitamine H ou B₈): 40 µg

Vitamine K₁: 50-70 µg

Des informations plus détaillées, en particulier des recommandations pas tranche d'âge, peuvent être obtenues dans les «Recommandations nutritionnelles pour la Belgique» du Conseil Supérieur de la Santé (révision 2016), via www.health.belgium.be/fr/avis-9285-recommandations-nutritionnelles-pour-la-belgique-2016

14.2.1. VITAMINES LIPOSOLUBLES

14.2.1.1. Rétinol (vitamine A)

Le terme «vitamine A»recouvre l'ensemble des composés naturels présentant

une activité biologique comparable à celle du rétinol. Il n'existe actuellement pas de préparation monocomposée à base de vitamine A en spécialité.

Positionnement

– Voir 14.2.

– Dans nos régions, une carence en vitamine A (ou rétinol) ne se rencontre que dans le cas d'une malabsorption sévère. Les concentrations plasmatiques de la vitamine A ne reflètent pas l'état des réserves en vitamine A de l'organisme. Des suppléments sont recommandés chez les patients présentant une cholestase ou d'autres causes de malabsorption des graisses telles que la mucoviscidose.

Contre-indications

– **Grossesse** (voir rubrique «Grossesse et allaitement»).

Effets indésirables

– Hypervitaminose A: hypertension intracrânienne et hyperostose.
– Atteinte hépatique en cas de traitement prolongé à des doses de 25.000 UI par jour ou plus.

Grossesse et allaitement

– **Vu le risque d'effet tératogène, la prise de doses élevées de vitamine A (prise journalière totale de plus de 10.000 UI dans l'alimentation et sous forme de suppléments) est contre-indiquée pendant la grossesse.**

Précautions particulières

– Attention au surdosage.

14.2.1.2. Vitamine D et dérivés

Le colécalciférol (vitamine D₃) est la vitamine D la plus abondante, apportée par l'alimentation et la transposition du 7-déhydrocholestérol par les rayons UVB sur la peau. Le calcifédiol (25-hydroxy-vitamine D₃), le métabolite le plus actif du colécalciférol, est formé par le foie et est hydroxylé une nouvelle fois dans le rein en calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D₃), responsable finalement de l'activité de la vitamine D. L'alfacalcidol (1 α -hydroxy-vitamine D₃) est un dérivé synthétique qui se transforme en calcitriol au niveau du foie.

Positionnement

– Voir 14.2. et *Folia de février 2013*.
– L'exposition au rayonnement UV est crucial pour assurer le statut en vitamine D. Un déficit en vitamine D est dès lors possible tant chez l'enfant que chez l'adulte, à la fin de l'hiver et au début du printemps, surtout chez les nourrissons et les personnes âgées trop peu exposés au soleil. L'utilisation de crème solaire (à indice élevé) freine la production de vitamine D au niveau de la peau.
– Le déficit en vitamine D chez la femme enceinte se rencontre dans notre pays,

surtout chez les femmes avec une peau foncée.

– Une carence en vitamine D est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées.

– Ostéoporose, voir 9.5.

– Prévention du déficit en vitamine D chez l'enfant.

• Voir *Folia de février 2007*.

• Chez les nourrissons qui sont nourris exclusivement par allaitement maternel, du colécalciférol doit être administré jusqu'à l'âge d'un an. Les laits artificiels pour les nourrissons et les jeunes enfants sont enrichis en vitamine D; certaines recommandations préconisent dans ce cas-ci aussi un complément en vitamine D.

• Chez les enfants en âge préscolaire avec une peau foncée, certainement en cas de faible exposition au soleil, et chez les enfants traités par des antiépileptiques avec un effet inducteur enzymatique (p.ex. la carbamazépine), on administre du colécalciférol à titre prophylactique.

• Certaines recommandations préconisent un complément en vitamine D chez tous les enfants jusqu'à l'âge de 6 ans, et durant les mois d'hiver, également chez les enfants plus âgés et les adolescents. Ceci ne repose pas sur des études avec des critères d'évaluation cliniques.

Indications (synthèse du RCP)

– Calcifédiol et colécalciférol: prévention et traitement du rachitisme et de l'ostéomalacie.

– Colécalciférol: aussi prévention des fractures consécutives à une ostéoporose chez les personnes âgées, en association à des suppléments de calcium.

– Alfacalcidol et calcitriol: prévention et traitement de l'ostéodystrophie rénale en cas d'insuffisance rénale au stade terminal (la métabolisation rénale en calcitriol n'étant alors plus possible) et en cas d'hypoparathyroïdie. L'alfacalcidol et le calcitriol n'ont pas de place dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

– Des compléments en vitamine D sont aussi recommandés chez les patients présentant une cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses telle la mucoviscidose.

Contre-indications

– Hypercalcémie, calcification métabolique.

Effets indésirables

– Troubles gastro-intestinaux, constipation, sensation de soif, polyurie, stupeur et calcifications tissulaires en cas d'intoxication.

Précautions particulières

– Lors d'un traitement par la vitamine D, un contrôle de la calcémie est recommandé.

Interactions

– Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association de calcium et des doses élevées de vitamine D.

– L'utilisation d'antiépileptiques augmente fortement les besoins en vitamine D, vu sa dégradation rapide. Une carence en vitamine D est fréquente chez les enfants épileptiques vivant en institution.

Posologie

– Rachitisme dû à une carence en vitamine D: calcifédiol ou colécalciférol 3.000 à 5.000 UI par jour; en cas de malabsorption, des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

– Prophylaxie chez les enfants nourris exclusivement au sein, enfants prématurés et autres enfants à risque: calcifédiol ou colécalciférol 800 UI par jour.

– Prophylaxie chez les femmes enceintes: calcifédiol ou colécalciférol 800 UI par jour.

– Prévention des fractures consécutives à l'ostéoporose: colécalciférol 800 UI par jour, en association à des suppléments de 1 à 1,2 g de calcium élémentaire par jour, ou 25.000 UI tous les mois (voir 9.5.1.).

Alfacalcidol**1 ALPHA LEO (Leo)**

alfacalcidol		
caps. molle		
30 x 0,25 µg	R/b! O	7,62 €
50 x 1 µg	R/b! O	21,79 €
sol. inj. i.v. [amp.]		
10 x 1 µg/0,5 ml	R/	46,93 €

Calcifédiol**DEDROGYL (SIT)**

calcifédiol		
gtts sol.		
10 ml 0,15 mg/1 ml (6.000 UI/1 ml)	R/b! O	12,02 €
(1 ml = 30 gouttes = 0,15 mg)		

Calcitriol**ROCALTROL (Roche)**

calcitriol		
caps. molle		
30 x 0,25 µg	R/b! O	11,99 €
30 x 0,5 µg	R/b! O	16,50 €

Colécalciférol (vitamine D₃)**D-CURE (SMB)**

colécalciférol		
gtts sol.		
10 ml 2.400 UI/1 ml (60 µg/1 ml)		4,40 €
(1 ml = 36 gouttes = 2.400 UI)		
sol. (unidose)		
4 x 25.000 UI/1 ml (625 µg/1 ml)		5,00 €
12 x 25.000 UI/1 ml (625 µg/1 ml)		13,05 €
sol. (unidose) Forte		
3 x 100.000 UI/1 ml (2,5 mg/1 ml)		7,50 €

14.2.1.3. Tocophérol (vitamine E)**Positionnement**

– Voir 14.2.

– L'utilité de la vitamine E comme antioxydant est mise en doute.

– Des suppléments de vitamine E sont recommandés chez les patients présentant une cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses telles que la mucoviscidose.

Contre-indications

– Prématurés (risque d'entérocolite nécrosante).

OPTOVIT E (Qualiphar)

d-α-tocophérol		
caps. molle		
60 x 134,2 mg (200 UI)		22,80 €

14.2.1.4. Vitamine K**Positionnement**

– Les nouveau-nés ne disposent pas d'une quantité suffisante en vitamine K et, contrairement aux aliments pour bébés, le lait maternel contient peu de vitamine K.

– Une hypovitaminose K due à une prise insuffisante est rare.

– L'utilisation prolongée d'antibiotiques à large spectre peut entraîner une diminution de la production de vitamine K par la flore intestinale.

– La résorption de la vitamine K est perturbée dans certains états pathologiques comme l'obstruction des voies biliaires.

– La vitamine K a un rôle important dans la coagulation. Les antagonistes de la vitamine K font partie des anticoagulants les plus utilisés (voir 2.1.2.1.1.). En cas d'effet exagéré des antagonistes de la vitamine K, l'administration de vitamine K est à envisager à partir d'un INR > 5, bien que l'interruption de

l'antagoniste de la vitamine K suffise souvent (voir 2.1.2.1.1.).

– Une hypoprothrombinémie due à une synthèse déficiente des facteurs de coagulation dans des affections hépatocellulaires ne réagit généralement pas à l'administration de vitamine K.

Indications (synthèse du RCP)

– Hémorragie ou risque hémorragique accru résultant d'une activité vitaminique K insuffisante, p.ex. en cas de traitement par des antagonistes de la vitamine K.

– Prévention des hémorragies chez le nouveau-né et chez le nourrisson nourri exclusivement par allaitement maternel.

– Cholestase ou malabsorption des graisses.

Effets indésirables

– Administration intramusculaire en cas de tendance hémorragique accrue: hématome.

– Administration intraveineuse: réactions d'hypersensibilité allant jusqu'au choc anaphylactique.

Précautions particulières

– Après administration de doses élevées de vitamine K, l'effet des antagonistes de la vitamine K est inhibé pendant plusieurs jours, et il sera dès lors parfois nécessaire d'administrer temporairement de l'héparine.

Posologie

– En cas d'effet excessif des antagonistes de la vitamine K, la vitamine K (phytoménadione = vitamine K₁) est utilisée, le plus souvent par voie orale; dans les cas graves, en injection intraveineuse lente. La dose (0,5 à 5 mg) dépend de l'effet que l'on souhaite obtenir. Etant donné la courte demi-vie de la vitamine K, l'administration doit souvent être répétée.

– Prévention des hémorragies chez le nouveau-né: 1 mg par voie intramusculaire ou 2 mg par voie orale, en une dose unique, à la naissance.

– Prévention des hémorragies chez le nourrisson nourri exclusivement par allaitement maternel et qui n'a pas reçu de vitamine K par voie intramusculaire à la naissance: 2 mg par semaine par voie orale jusqu'à l'âge de 3 mois.

– Patients présentant une cholestase ou une malabsorption des graisses: la dose dépend de l'INR.

KONAKION (Roche)

phytoménadione		
sol. inj./bu.v. i.m./i.v./or. Paediatric [amp.]	R/	11,31 €
5 x 2 mg/0,2 ml		
sol. inj./bu.v. i.v./or. [amp.]	R/	12,07 €
10 x 10 mg/1 ml		

VITAMON K (Omega)

phytoménadione		
gtts sol.		
25 ml 0,145 mg/1 ml		9,76 €
(1 ml = 29 gouttes = 0,145 mg)		

14.2.2. VITAMINES HYDROSOLUBLES

14.2.2.1. Thiamine (vitamine B₁)

Positionnement

– Voir 14.2.

– La thiamine est recommandée en cas d'abus chronique d'alcool et d'autres syndromes avec risque de déficience.

– Une carence sévère en thiamine peut survenir en cas de problèmes chroniques liés à l'alcool accompagnés d'une alimentation déficiente, mais également en cas de jeûne chronique, de vomissements persistants ou en cas de chirurgie bariatrique par exemple. Une carence sévère en thiamine peut provoquer une encéphalopathie de Wernicke, une affection neurologique sévère souvent méconnue dont le diagnostic clinique n'est pas toujours facile à poser.

– Le risque d'encéphalopathie de Wernicke chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique est accru en phase de sevrage alcoolique, de malnutrition, d'affection hépatique induite par l'alcool ou lors d'une hospitalisation en raison d'une affection intercurrente. Chez ces patients à risque, l'administration parentérale préventive de thiamine est certainement recommandée. Lors de toute suspicion d'encéphalopathie de Wernicke, il convient d'instaurer un traitement parentéral curatif. Certaines sources recommandent de traiter en continu à titre préventif toutes les personnes souffrant d'alcoolisme chronique avec de faibles doses de thiamine par voie orale. [Voir *Folia de mars 2016*]

– La thiamine est utilisée à doses élevées, sans beaucoup d'arguments, dans les douleurs neuropathiques.

Effets indésirables

– Rare: Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

Précautions particulières

– Chez les personnes présentant un risque de carence en thiamine, une perfusion de glucose ne peut en principe pas être envisagée sans administration de thiamine en raison du risque

d'apparition ou d'aggravation d'une encéphalopathie de Wernicke. En cas de diminution de l'état de conscience due à une hypoglycémie nécessitant une perfusion de glucose hypertonique et qu'on ne dispose pas de thiamine; la perfusion sera toutefois débutée sans attendre; la thiamine sera administrée ensuite aussi vite que possible.

Administration et posologie

– Les doses suivantes sont proposées dans le cadre d'une encéphalopathie de Wernicke (la thiamine est souvent administrée concomitamment avec d'autres vitamines du groupe B).

- A titre préventif, dans le sevrage alcoolique, chez les patients à risque élevé (p.ex. en présence d'une malnutrition): 250 mg par voie parentérale (i.m. ou i.v.), 1 x p.j. pendant 3 à 5 jours.

- En cas de delirium tremens: 500 mg i.v., 1 à 2 x p.j.

- En cas de suspicion d'encéphalopathie de Wernicke, ou à titre curatif : 500 (éventuellement jusqu'à 750) mg i.v., 3 x p.j. pendant minimum 2 à 3 jours; en cas de réponse favorable, poursuivre avec 250 mg par voie parentérale (i.m. ou i.v.), pendant 3 à 5 jours ou jusqu'à l'absence de réponse ultérieure.

– Certaines sources recommandent, chez tous les patients souffrant d'abus chronique d'alcool, la thiamine en continu à titre préventif à une dose de 50 mg par voie orale 2 x p.j. (éventuellement en magistrale).

BENERVA (Pharma Logistics)

thiamine, chlorhydrate compr. gastro-résist. 20 x 300 mg		3,94 €
--	--	--------

VITAMINE B1 STEROP (Sterop)

thiamine, chlorhydrate sol. inj. i.m./i.v. [amp.] 3 x 100 mg/2 ml	R/	2,40 €
3 x 250 mg/2 ml	R/	3,08 €

14.2.2.2. Riboflavine (vitamine B₂)

La riboflavine n'est plus disponible qu'en association à d'autres vitamines (voir 14.2.2.8.).

Positionnement

– Voir 14.2.

– La carence en vitamine B₂ est rare et fait généralement partie d'une carence multiple; l'administration d'un complexe vitaminique B est indiquée dans ce cas.

14.2.2.3. Nicotinamide (vitamine B₃ ou PP)

Positionnement

– Voir 14.2.

– Le nicotinamide ou PP (*pellagra preventing factor*) se prescrit dans la pellagre.

– La pellagre étant généralement associée à une carence multiple, il est recommandé de la traiter par un complexe vitaminique B.

UCEMINE PP (Pierre Fabre Sante)

nicotinamide compr. 50 x 100 mg		4,90 €
---------------------------------------	--	--------

14.2.2.4. Pyridoxine (vitamine B₆)

Positionnement

– Voir 14.2.

– Une carence en pyridoxine peut survenir entre autres chez les nourrissons (suite à certaines maladies métaboliques), chez les alcooliques et lors d'un traitement chronique par l'isoniazide.

– L'hyperémèse gravidique et d'autres formes de nausées et de vomissements ne sont pas une indication.

Effets indésirables

– Névrite sensorielle (lors de l'utilisation prolongée pendant plusieurs mois).

PYRIDOXINE (Eumedica)

pyridoxine, chlorhydrate compr. (séc.) 20 x 250 mg		5,05 €
--	--	--------

VITAMINE B6 STEROP (Sterop)

pyridoxine, chlorhydrate sol. inj./perf./bu.v. i.m./i.v./or. [amp.] 3 x 100 mg/2 ml	R/	2,40 €
3 x 250 mg/2 ml	R/	3,08 €

14.2.2.5. Vitamine B₁₂

Cette dénomination recouvre une série de cobalamines naturelles et semi-synthétiques dont l'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine. Dans l'organisme, la vitamine B₁₂ apparaît sous forme de cobalamide.

Positionnement

– Voir 14.2.

– Une carence en vitamine B₁₂ est fréquente chez les personnes âgées, surtout lorsqu'elles sont institutionnalisées.

– La carence en vitamine B₁₂ peut survenir suite à une malabsorption, surtout chez les personnes âgées, après certaines chirurgies bariatriques et après résection de l'iléon (syndrome de l'intestin court ou « *short bowel syndrom* »).

– Les personnes qui suivent un régime végétalien (aucun aliment d'origine animale, donc pas non plus de produits laitiers, ni d'œufs) ont besoin de suppléments en vitamine B₁₂. Les enfants de mères végétaliennes qui sont allaités courent un risque de carence en vitamine B₁₂.

– La carence en vitamine B₁₂ peut entraîner une anémie macrocytaire et des troubles neurologiques (anémie pernicieuse). Ce tableau clinique peut passer inaperçu lorsque le patient a été traité par une association qui contient de l'acide folique.

– Un traitement prolongé par la metformine ou par des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une carence en vitamine B₁₂.

– L'administration d'hydroxocobalamine est à envisager chez les personnes susceptibles de présenter une intoxication au cyanure (voir 20.1.2.1.).

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

Administration et posologie

– L'administration orale de doses élevées de cyanocobalamine (1 à 2 mg par jour, en Belgique disponible uniquement sous forme de compléments alimentaires), paraît aussi efficace que l'administration intramusculaire [voir *Folia de février 2008*].

– Le schéma thérapeutique classique par voie intramusculaire en cas d'anémie pernicieuse consiste en une dose initiale de 1 mg d'hydroxocobalamine ou de cyanocobalamine par voie intramusculaire tous les 2 à 3 jours jusqu'à un total de 6 mg, et ensuite, comme dose d'entretien, 1 mg par voie intramusculaire tous les 2 mois (cyanocobalamine) ou tous les 3 mois (hydroxocobalamine).

Cyanocobalamine

VITAMINE B12 STEROP (Sterop)

cyanocobalamine
sol. inj./buv. i.m./i.v./s.c./or. [amp.]
1 x 1 mg/1 ml U.H. [<1 €]

Hydroxocobalamine

HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP (Sterop)

hydroxocobalamine, acétate
sol. inj./buv. i.m./i.v./or. [amp.]
3 x 10 mg/2 ml 10,25 €

14.2.2.6. Acide folique

L'association d'acide folique et de fer est reprise avec les associations à base de fer (voir 14.1.1.).

Positionnement

– Voir 14.2.

– Il est établi que l'administration d'acide folique avant la conception et dans la période périconceptionnelle diminue l'incidence d'anomalies congénitales au niveau du tube neural (voir la rubrique «Posologie») [voir *Folia de janvier 2006*].

– La carence en acide folique (en cas de malabsorption et durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse) peut donner lieu à une anémie macrocytaire.

– L'administration d'acide folique lors d'un traitement par de faibles doses de méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère diminue le risque de certains effets indésirables du méthotrexate.

Indications (synthèse du RCP)

– Prévention des anomalies congénitales au niveau du tube neural (en période périconceptionnelle).

– Anémie hémolytique pour compenser la consommation accrue d'acide folique.

– Chez les patients traités par de faibles doses de méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère.

Contre-indications

– Carence en vitamine B₁₂: un traitement par des doses élevées d'acide folique peut masquer un déficit en vitamine B₁₂. En cas d'anémie pernicieuse, l'administration d'acide folique seul corrige uniquement l'anémie, mais pas les troubles neurologiques.

Interactions

– Toxicité accrue du fluorouracil et de ses prodrogues (capécitabine et tégaful).

– Diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, peut-être aussi carbamazépine et phéneturide) en cas de prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour).

Posologie

– Traitement de la carence en acide folique: 0,5 à 2 mg par jour.

– Prévention des anomalies congénitales au niveau du tube neural à partir de 8 semaines avant la conception

jusqu'au 2^e mois de la grossesse inclus.

- Pour la prévention primaire, l'apport d'acide folique doit être augmenté de 0,4 mg par jour chez toutes les femmes pendant les 8 semaines qui précèdent la conception jusque et y compris le deuxième mois de la grossesse; une alimentation équilibrée ne suffit pas pour atteindre cette quantité d'acide folique.

- Il n'existe pas de spécialité à base d'acide folique à 0,4 mg; il est toutefois disponible sous forme de complément alimentaire et peut aussi être prescrit en préparation magistrale.

- Pour la prévention secondaire, c.-à-d. chez les femmes qui ont déjà mis au monde un enfant atteint d'une anomalie du tube neural, une dose de 4 mg par jour doit être donnée dans la période périconceptionnelle.

- Chez les autres femmes avec un risque accru d'anomalies au niveau du tube neural (p.ex. les femmes sous antipileptiques, les femmes diabétiques [voir *Folia de janvier 2009*], les femmes atteintes d'anémie falciforme), ainsi que chez les femmes sous sulfasalazine (voir 3.7.2.), il convient aussi d'utiliser la dose élevée de 4 mg dans la période périconceptionnelle.

– Lors d'un traitement par le méthotrexate à faibles doses dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère: 5 à 10 mg une seule fois par semaine (le jour suivant la prise du méthotrexate) ou 1 mg par jour (voir 9.2.).

FOLAVIT (Kela)

acide folique
compr. (séc.)
40 x 4 mg

9,40 €

14.2.2.7. Acide folinique

Positionnement

– Voir 14.2.

– L'acide folinique et son isomère actif l'acide lévofolinique sont utilisés pour contrecarrer les effets toxiques du méthotrexate à doses élevées (*rescue*): ils ne sont administrés que quelques heures après le méthotrexate, et ce afin de ne pas neutraliser les effets antitumoraux de ce dernier.

– Lors de l'usage de méthotrexate à faibles doses dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis sévère, l'acide folinique est proposé à la place de l'acide folique, vu son coût plus faible (voir 14.2.2.6.).

– L'acide folinique est aussi utilisé comme traitement adjuvant dans le

cancer colorectal, ainsi que lors d'un traitement par la pyriméthamine (voir 11.3.3.3.).

– Un mg d'acide lévofolinique correspond à 2 mg d'acide folinique.

Interactions

– Toxicité accrue du fluorouracil et ses prodrogues (capécitabine et tégafer).

ELVORINE (Pfizer)

acide lévofolinique (calcium) compr.			
10 x 7,5 mg	R/a! ⊕		18,93 €
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]			
5 x 200 mg/20 ml	U.H.		[128 €]
1 x 50 mg/5 ml	U.H.		[7 €]

FOLINATE EG (Eurogenerics)

acide folinique (calcium)			
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]			
5 x 200 mg/20 ml	U.H.		[128 €]
5 x 500 mg/50 ml	U.H.		[321 €]

LEVOFOLIC (Lamepro)

acide lévofolinique (disodium)			
sol. inj./perf. i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/1 ml	U.H.		[12 €]
1 x 200 mg/4 ml	U.H.		[46 €]
1 x 450 mg/9 ml	U.H.		[104 €]

RESCUVOLIN (Teva)

acide folinique (calcium)			
compr. (séc.)			
10 x 15 mg	R/a! ⊕		28,50 €
50 x 15 mg	R/a! ⊕		93,68 €

VORINA (Teva)

acide folinique (disodium)			
sol. inj./perf. i.m./i.v. [flac.]			
1 x 100 mg/4 ml	U.H.		[13 €]
1 x 350 mg/14 ml	U.H.		[44 €]
1 x 500 mg/20 ml	U.H.		[63 €]

14.2.2.8. Associations de vitamines B

Positionnement

– Voir 14.2.

– La vitamine B₁ (thiamine) est souvent associée aux vitamines B₆ (pyridoxine) et B₁₂ (cyanocobalamine). Ces associations sont les seuls médicaments disponibles contenant des doses élevées de vitamine B₁.

– Ces préparations sont proposées, sans beaucoup d'arguments, dans des névrites et des douleurs d'origines diverses.

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale.

BEFACT (SMB)

cyanocobalamine 0,02 mg			
pyridoxine, chlorhydrate 250 mg			
riboflavine 10 mg			
thiamine, nitrate 250 mg			
compr. enr. Forte			
30			9,28 €
100			24,17 €

NEUROBION (Merck)

cyanocobalamine 1 mg/3 ml pyridoxine, chlorhydrate 100 mg/3 ml thiamine, chlorhydrate 100 mg/3 ml sol. inj. i.m. [amp.]	6	R/	9,78 €
--	---	----	--------

TRIBVIT (Meda Pharma)

cyanocobalamine 0,5 mg acide folique 0,8 mg pyridoxine, chlorhydrate 3 mg compr.	60 100		16,95 € 25,45 €
---	-----------	--	--------------------

14.2.2.9. Acide ascorbique (vitamine C)**Positionnement**

- Voir 14.2.
- La carence en acide ascorbique avec scorbut est exceptionnelle dans nos régions.
- On ne dispose pas de données scientifiques concernant un effet bénéfique de la vitamine C dans les refroidissements et d'autres affections.

Effets indésirables

- Diarrhée en cas de prise de doses élevées.
- Formation de calculs rénaux d'oxalate en cas de prise de doses élevées chez des individus prédisposés.
- Chez les patients atteints d'une hémochromatose héréditaire ou secondaire, d'une polycythémie ou d'une leucémie: surcharge en fer avec tachycardie, choc, acidose métabolique, coma, arrêt cardiaque suite à la mobilisation par l'acide ascorbique du fer accumulé.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

C-WILL (Will-Pharma)

acide ascorbique gél. lib. prol.	20 x 500 mg 60 x 500 mg		6,45 € 15,25 €
-------------------------------------	----------------------------	--	-------------------

DR SCHEFFLER VITAMIN C (Bomedys)

acide ascorbique compr. efferv.	20 x 1 g		4,95 €
------------------------------------	----------	--	--------

UPSA-C (Bristol-Myers Squibb)

acide ascorbique compr. efferv. (séc.)	20 x 1 g		4,06 €
---	----------	--	--------

14.2.3. ASSOCIATIONS DE VITAMINES**Positionnement**

- Voir 14.2.
- L'utilisation de préparations multivitaminées orales est rarement utile dans nos régions, sauf chez les patients présentant une malabsorption.
- Dans nos régions, l'utilisation de préparations à usage oral contenant plusieurs vitamines est rarement justifiée, sauf chez les patients présentant une malabsorption. L'utilisation systématique de ces associations pendant la grossesse n'est pas recommandée.
- Les préparations à usage intraveineux sont un complément indispensable à l'alimentation parentérale totale.

Contre-indications

- **Grossesse pour les préparations qui contiennent plus de 10.000 UI de vitamine A.**
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Grossesse et allaitement

- **Etant donné le risque de tératogénicité, la prise de doses élevées de vitamine A (prise journalière totale de plus de 10.000 UI dans l'alimentation et sous forme de supplément) est contre-indiquée pendant la grossesse.**

Précautions particulières

- Les préparations qui contiennent de la vitamine B₁₂ ou de l'acide folique risquent de masquer une anémie pernicieuse.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

Voie orale**BECOZYME (Bayer) \mathcal{R}**

acide ascorbique 500 mg
 thiamine, nitrate 14,57 mg
 (éq. chlorhydrate 15 mg)
 riboflavine 15 mg
 nicotinamide 50 mg
 pantothénate, calcium 25 mg
 pyridoxine, chlorhydrate 10 mg
 cyanocobalamine 10 μ g
 acide folique 0,4 mg
 biotine 0,15 mg
 calcium, carbonate 244 mg
 magnésium, carbonate 122 mg
 magnésium oxyde 115 mg
 zinc, citrate 10 mg
 compr. pellic.
 60 26,54 €

acide ascorbique 500 mg
 thiamine, chlorhydrate 15 mg
 riboflavine (phosphate sodique) 15 mg
 nicotinamide 50 mg
 pantothénate, calcium 25 mg
 pyridoxine, chlorhydrate 10 mg
 cyanocobalamine 10 μ g
 acide folique 0,4 mg
 biotine 0,15 mg
 calcium, carbonate 244 mg
 magnésium, carbonate 195 mg
 magnésium, sulfate 328 mg
 zinc, citrate 10 mg
 compr. efferv.
 30 19,62 €

Voie parentérale**CERNEVIT (Clintec) \mathcal{R}**

rétinol, palmitate 3.500 UI
 colécalciférol 220 UI
 α -tocophérol 10,2 mg
 acide ascorbique 125 mg
 cocarboxylase 5,8 mg
 riboflavine, phosphate sodique 5,67 mg
 pyridoxine, chlorhydrate 5,5 mg
 cyanocobalamine 6 μ g
 acide folique 0,414 mg
 dexpanthénol 16,15 mg
 biotine 69 μ g
 nicotinamide 46 mg
 sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v. [flac.]
 10 R/ 70,94 €

SOLUVIT NOVUM (Fresenius Kabi)

thiamine (nitrate) 2,5 mg
 riboflavine (phosphate sodique) 3,6 mg
 nicotinamide 40 mg
 pyridoxine (chlorhydrate) 4 mg
 acide pantothénique (sodium) 15 mg
 acide ascorbique (sodium) 100 mg
 biotine 60 μ g
 acide folique 0,4 mg
 cyanocobalamine 5 μ g
 sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
 10 x 10 ml U.H. [29 €]
 (seulement en cas d'alimentation parentérale)

VITALIPID NOVUM (Fresenius Kabi) \mathcal{R}

α -tocophérol 6,4 mg/10 ml
 ergocalciférol 10 μ g/10 ml
 phytoménadione 0,2 mg/10 ml
 rétinol (palmitate) 2.300 UI/10 ml
 émuls. perf. à diluer i.v. Enfant [amp.]
 10 x 10 ml U.H. [26 €]

α -tocophérol 9,1 mg/10 ml
 ergocalciférol 5 μ g/10 ml
 phytoménadione 0,15 mg/10 ml
 rétinol (palmitate) 3.300 UI/10 ml
 émuls. perf. à diluer i.v. Adulte [amp.]
 10 x 10 ml U.H. [26 €]
 (seulement en cas d'alimentation parentérale)

14.2.4. TONIQUES**Positionnement**

– Ce titre regroupe un certain nombre de spécialités qui contiennent entre autres des vitamines et dont l'efficacité n'est pas prouvée. Il faut toujours se demander si l'effet psychologique visé en vaut le coût et les effets indésirables possibles.

REVITALOSE C 1000 (Pierre Fabre Sante)

composant I
 acide ascorbique 1 g
 sol. (gran., sachet) (I)
 composant II
 magnésium, aspartate 200 mg
 L-leucine 25 mg
 L-lysine, chlorhydrate 200 mg
 L-phénylalanine 10 mg
 L-valine 10 mg
 sol. (gran., sachet) (II)
 14 x 2 (I+II) 15,50 €

composant I
 acide ascorbique (sodium) 1 g/5 ml
 sol. (unidose) (I)
 composant II
 magnésium, aspartate 200 mg/5 ml
 L-leucine 25 mg/5 ml
 L-lysine, chlorhydrate 200 mg/5 ml
 L-phénylalanine 10 mg/5 ml
 L-valine 10 mg/5 ml
 sol. (unidose) (II)
 14 x 2 (I+II) 15,88 €
 (contre-indiqué en cas de phénylcétonurie)

15. Dermatologie

- 15.1. Médicaments anti-infectieux
- 15.2. Corticostéroïdes
- 15.3. Antiprurigineux
- 15.4. Médicaments des traumatismes et des affections veineuses
- 15.5. Acné
- 15.6. Rosacée
- 15.7. Psoriasis
- 15.8. Kératolytiques
- 15.9. Enzymes
- 15.10. Préparations protectrices
- 15.11. Immunomodulateurs
- 15.12. Médicaments divers en dermatologie.
- 15.13. Pansements actifs

Les antibactériens (*voir 11.1.*), les antimycosiques (*voir 11.2.*), les corticostéroïdes (*voir 5.4.*), les antihistaminiques H₁ (*voir 12.4.1.*) et les vitamines (*voir 14.2.*) utilisés par voie générale dans certaines affections de la peau, sont repris dans les chapitres correspondants. Certains médicaments à usage systémique utilisés dans l'acné sévère (*voir 15.5.*) et dans le psoriasis (*voir 15.7.*) sont toutefois repris dans ce chapitre.

Le «Formulaire Thérapeutique Magistral», édité sous la responsabilité de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), décrit entre autres un certain nombre de préparations magistrales à usage dermatologique validées (www.afmps.be, cliquer sur «Usage humain», puis dans la rubrique «Médicaments» sur «Médicaments» et ensuite, dans la rubrique «Distribution et délivrance», sur «Formulaire Thérapeutique Magistral»).

Positionnement

– Pour bon nombre de maladies cutanées, l'étiologie n'est pas bien établie et un traitement causal n'est dès lors pas possible.

– Les associations de plusieurs principes actifs ne sont généralement pas à recommander.

– Le choix du véhicule et des excipients peut influencer considérablement les effets thérapeutiques et les effets indésirables.

- Une pommade hydrophobe (p.ex. vaseline blanche) est le véhicule le plus efficace pour traiter les dermatoses lichénifiées hyperkératosiques, mais ces pommades ont le toucher gras.
- Une crème hydrophile (p.ex. crème au cétomacrogol) constitue généralement le véhicule de premier choix pour le traitement des dermatoses aiguës et subaiguës. Ces crèmes nécessitent l'addition d'agents conservateurs qui peuvent être sensibilisants.
- Les gels hydrophiles (p.ex. gel au carbomère) sont utilisés pour le traitement des dermatoses du cuir chevelu et autres zones pileuses et lorsqu'une base non grasse est souhaitable. Ces gels renferment souvent de l'alcool et du propylène glycol qui peuvent causer une irritation ou une sensation de brûlure quand ils sont appliqués sur une écorchure ou une fissure.
- Les solutions aqueuses ont une action desséchante et rafraîchissante. Elles sont surtout utilisées dans les dermatoses bulleuses ou vésiculeuses, dans les dermatoses des zones pileuses et en cas de macération dans les plis cutanés.
- Les solutions hydroalcooliques ont les mêmes effets que les solutions aqueuses en cas de peau intacte; si la couche cornée de l'épiderme est lésée, l'administration de solutions hydroalcooliques peut provoquer une sensation aiguë de brûlure.
- Les suspensions et les émulsions ont en général les mêmes indications que les solutions. Les émulsions déposent un film lipidique très mince. Les particules de poudres dans les suspensions peuvent former des agglomérats avec les sécrétions de la peau et ne sont dès lors pas indiquées dans les dermatoses humides.

Effets indésirables

– Des réactions allergiques, essentiellement dermatite de contact allergique (eczéma), sont possibles avec presque toutes les substances appliquées sur la

peau, avec souvent une hypersensibilité croisée entre les substances chimiquement apparentées. Des réactions allergiques surviennent non seulement avec les principes actifs, mais aussi avec des excipients comme les véhicules, les agents conservateurs ou les substances aromatiques (parfums). Des préparations contenant un même principe actif peuvent dès lors être différemment tolérées.

– Irritation cutanée et dermatite irritative.

– En théorie, les effets indésirables systémiques des médicaments administrés par voie locale sont identiques à ceux de ces mêmes médicaments administrés par voie systémique. Etant donné que la quantité qui atteint la circulation systémique est généralement très faible, le risque de réactions systémiques est faible, sauf lors d'un traitement intensif par des corticostéroïdes puissants et certains médicaments de l'acné et du psoriasis.

Grossesse et allaitement

– Pendant la grossesse et l'allaitement, le risque de problèmes est faible avec la plupart des médicaments administrés par voie locale, vu la faible concentration systémique. Cependant pour de nombreuses préparations dermatologiques, nous ne disposons que de très peu de données quant à leur utilisation durant la grossesse et l'allaitement; dans la mesure du possible, il est donc souhaitable d'interrompre le traitement.

– La plus grande prudence s'impose dans les traitements de l'acné et de la rosacée et avec certains produits comme les corticostéroïdes puissants et très puissants.

15.1. MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

15.1.1. Antiseptiques - désinfectants

Positionnement

– Les *antiseptiques* empêchent la multiplication des germes sur la peau et les muqueuses. Le terme *désinfectant* est réservé aux substances antimicrobiennes utilisées sur des matériaux inertes tels que des instruments chirurgicaux. Certaines substances peuvent être utilisées à la fois comme antiseptiques et comme désinfectants.

– La plupart des antiseptiques n'influencent que la flore superficielle (flore transitoire) et ont peu d'effet sur la flore commensale, localisée en profondeur dans l'épiderme.

– Les antiseptiques sont surtout utilisés dans le cadre de la prophylaxie, en cas de blessure ou sur une peau saine avant une intervention.

– Les antiseptiques sont à préférer aux antibiotiques à usage local avec lesquels des résistances et des allergies de contact surviennent beaucoup plus fréquemment, surtout en cas d'utilisation prolongée.

– L'éosine a été retirée du marché en juillet 2018 car elle n'a pas de place dans les soins des plaies. Il n'existe plus de spécialité à base d'éosine.

– La merbromine a été retirée du marché en juin 2017. Il n'existe plus de spécialité à base de merbromine.

Contre-indications

– Chlorhexidine: ne pas utiliser dans des cavités corporelles fermées (fistules, abcès).

– Hypochlorite de sodium: ne pas utiliser en cas de brûlure.

– Povidone iodée: un usage régulier ou un usage sur de grandes surfaces est à déconseiller:

- dans le deuxième et troisième trimestre de la grossesse;
- chez les femmes qui allaitent;
- chez les nouveau-nés;
- chez les patients atteints de troubles thyroïdiens ou en cas de traitement au lithium.

– Peroxyde d'hydrogène: ne pas utiliser dans des cavités corporelles fermées (fistules, abcès).

Effets indésirables

– Irritation de la peau et des muqueuses.

– Réactions allergiques (p.ex. dermatite de contact) pour bon nombre d'antiseptiques, surtout le nitrofuril et plus rarement la chlorhexidine, l'hexamidine et la povidone iodée. La chlorhexidine peut provoquer des réactions de type 1, voire même une anaphylaxie [voir *Folia de juin 2017*].

– La povidone iodée peut déclencher une irritation sur des surfaces mal séchées (par ex. lors d'interventions chirurgicales).

– Ralentissement de la cicatrisation (pas pour la povidone iodée).

– Povidone iodée: un effet sur la glande thyroïde ne peut être exclu lors de l'utilisation sur de grandes surfaces ou chez les jeunes enfants.

Grossesse et allaitement

– Povidone iodée: une utilisation régulière ou sur de grandes surfaces est à déconseiller pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse et pendant la période d'allaitement.

Précautions particulières

– Certaines préparations doivent être diluées au préalable. Afin d'éviter une irritation et éventuellement des brûlures, il est impératif de suivre les recommandations du RCP et de la notice pour le public.

– Le contact avec les yeux doit être évité (sauf si l'application au niveau des yeux est mentionnée explicitement dans le RCP).

– L'ingestion ou l'inhalation accidentelle de certains antiseptiques ou désinfectants peut provoquer de sévères complications, parfois fatales.

– L'utilisation de différents antiseptiques au même endroit est à déconseiller vu le risque d'effet toxique ou de perte d'efficacité (p.ex. povidone iodée et peroxyde d'hydrogène).

Benzalkonium chlorure*CEDIUM BENZALKONIUM (Qualiphar)*

benzalkonium, chlorure sol. cut. 30 ml 1 mg/1 ml	6,25 €
sol. spray cut. 50 ml 1 mg/1 ml	9,40 €

Cétrimide*ASEPTIDERM (Pharmacobel)*

cétrimide compresse impr. 7 x 5 mg/1 ml	3,72 €
---	--------

Chlorhexidine*ASTREXINE (Pierre Fabre Sante)*

chlorhexidine, chlorhydrate poudre cut. 30 g 5 mg/1 g	3,80 €
---	--------

CEDIUM CHLORHEXIDINE (Qualiphar)

chlorhexidine, digluconate sol. (unidose) cut. 24 x 10 ml 0,5 mg/1 ml	10,50 €
sol. cut. (alc.) Alcoholicus 125 ml 5 mg/1 ml	3,00 €
250 ml 5 mg/1 ml	4,60 €
sol. cut. (alc.) Alcoholicus + Azorubine 125 ml 5 mg/1 ml	3,20 €
250 ml 5 mg/1 ml	4,80 €
(l'ajout de la solution colorée est facultatif)	

CHLORAPREP (Hospithera)

chlorhexidine, digluconate 20 mg/1 ml isopropanol 0,7 ml/1 ml sol. (unidose) cut. (alc.) 200 x 0,67 ml	175,96 €
20 x 1,5 ml	28,83 €
25 x 1,5 ml	39,35 €
25 x 3 ml	43,59 €
sol. (unidose) cut. (alc.) Coloré 25 x 3 ml	44,65 €
25 x 10,5 ml	121,50 €
1 x 26 ml	15,91 €

HIBIDIL (Mölnlycke)

chlorhexidine, digluconate sol. (unidose) cut. 10 x 15 ml 0,5 mg/1 ml	8,66 €
8 x 50 ml 0,5 mg/1 ml	20,86 €

HIBISCRUB (Mölnlycke)

chlorhexidine, digluconate savon 1 x 250 ml 40 mg/1 ml	7,43 €
1 x 500 ml 40 mg/1 ml	11,32 €
savon (unidose) 24 x 25 ml 40 mg/1 ml	34,47 €

HIBITANE (Mölnlycke)

chlorhexidine, digluconate sol. cut. 500 ml 5 mg/1 ml	6,72 €
---	--------

Chloroxyléol*DETTOLMEDICAL CHLOROXYLENOL**(Reckitt Benckiser)*

chloroxyléol sol. à diluer cut. 500 ml 48 mg/1 g	9,29 €
1 l 48 mg/1 g	14,99 €

Clorofène*NEO-SABENYL (Qualiphar)*

clorofène sol. à diluer cut. 200 ml 8 mg/1 ml	10,50 €
---	---------

Éthanol*ETHANOL DÉNATURÉ CONFORMA (Conforma)*

éthanol sol. cut. (alc.) [70 %] 250 ml	U.H.	[5 €]
--	------	-------

ETHANOL VWR (VWR)

éthanol sol. cut. (alc.) [96 %] 5 l	22,60 €
---	---------

HYDRAL (VWR)

éthanol sol. cut. (alc.) [70 %] 250 ml	8,63 €
--	--------

SOFTA-MAN (B. Braun)

éthanol 45 % propanol 18 % gel (alc.) Viscorub 20 x 100 ml	42,40 €	
500 ml	6,19 €	
sol. cut. (alc.) 500 ml	U.H.	[4 €]

Hexamidine

<i>HEXOMEDINE (Melisana)</i>	
hexamidine, diisétionate sol. cut. (alc.) Transdermique 45 ml 1,5 mg/1 ml	5,77 €

Hypochlorite de sodium

<i>DAKIN COOPER (Melisana)</i>	
chlore actif (sous forme d'hypochlorite de sodium) sol. cut. 250 ml 5 mg/1 ml	5,50 €

Nitrofur

<i>FURACINE (Limacom)</i>	
nitrofur pommade Soluble Dressing 30 g 2 mg/1 g sol. cut. 250 ml 2 mg/1 g	9,53 € 12,07 €

Povidone iodée

<i>BRAUNODERM (B. Braun)</i>	
povidone iodée 9,1 mg/1 ml isopropanol 455 mg/1 ml sol. spray cut. (alc.) Coloré 20 x 250 ml	U.H. [109 €]

<i>BRAUNOL (B. Braun)</i>	
povidone iodée gel 20 g 100 mg/1 g sol. cut./vag. 30 ml 76,9 mg/1 ml 500 ml 76,9 mg/1 ml	5,41 € 3,98 € 10,38 €

<i>CEDIUM IODINE (Qualiphar)</i>	
povidone iodée pommade 23 g 100 mg/1 g sol. cut. Dermique 30 ml 100 mg/1 ml	5,40 € 3,95 €

<i>ISO-BETADINE (Meda Pharma)</i>	
povidone iodée gel 30 g 100 mg/1 g 100 g 100 mg/1 g savon Germicide 125 ml 75 mg/1 ml 500 ml 75 mg/1 ml savon (unidose) Uniwash 10 x 10 ml 75 mg/1 ml sol. cut. Dermique 10 x 5 ml 100 mg/1 ml 1 x 50 ml 100 mg/1 ml 1 x 125 ml 100 mg/1 ml comprese impr. Tulle 5 x (10 x 10 cm) 10 x (10 x 10 cm) povidone iodée 50 mg/1 ml éthanol 690 mg/1 ml sol. cut. (alc.) Hydroalcoolique 40 x 10 ml 1 x 125 ml	7,11 € 8,89 € 7,60 € 10,92 € 8,45 € 5,88 € 4,89 € 5,96 € 7,88 € 12,79 € [33 €] 6,54 €

<i>ISO-BETADINE (Impexco)</i>	
povidone iodée sol. cut. Dermique 1 x 125 ml 100 mg/1 ml (importation parallèle)	5,96 €

Tosylchloramide

<i>CHLORAMINE PURA (Sanofi Belgium)</i>	
tosylchloramide, sodium sol. (compr.) cut./vag. (séc.) 60 x 250 mg	4,35 €

<i>CHLORASEPTINE (Sterop)</i>	
tosylchloramide, sodium sol. (compr.) i.vésic./cut./vag. 60 x 250 mg	4,42 €

<i>CHLORONGUENT (Sterop)</i>	
tosylchloramide, sodium pommade 40 g 15 mg/1 g	9,72 €

<i>CLONAZONE (Lagepha)</i>	
tosylchloramide, sodium sol. (pdr) cut. 20 g sol. (compr.) cut. 60 x 250 mg	4,95 € 4,95 €

Peroxyde d'hydrogène

L'application de peroxyde d'hydrogène doit se limiter aux plaies souillées dans le but de décoller les impuretés (p.ex. cailloux) au niveau de la plaie.

<i>CONFOSEPT EAU OXYGÉNÉE (Conforma)</i>	
peroxyde d'hydrogène sol. cut. 120 ml 3 %	4,67 €

Associations diverses

<i>CETAVLEX (Tramedico)</i>	
cétrimonium, bromure 5 mg/1 g chlorhexidine, digluconate 1 mg/1 g crème 60 g	4,93 €

<i>H.A.C. (Mölnlycke)</i>	
cétrimide 150 mg/1 ml chlorhexidine, digluconate 15 mg/1 ml sol. à diluer cut. 250 ml 5 l	7,07 € 52,07 €

<i>HACDIL-S (Mölnlycke)</i>	
cétrimide 5 mg/1 ml chlorhexidine, digluconate 0,5 mg/1 ml sol. (unidose) cut. 10 x 15 ml 240 x 15 ml 120 x 50 ml	8,57 € 123,62 € 169,20 €

<i>HOSPAQ (Qualiphar)</i>	
cétrimide 5 mg/1 ml chlorhexidine, digluconate 0,5 mg/1 ml sol. cut. 125 ml 250 ml	6,00 € 8,00 €

<i>STERILLIUM (Filter Service)</i>	
isopropanol 450 mg/1 g propanol 300 mg/1 g mécétronium, éthylsulfate 2 mg/1 g sol. cut. (alc.) 100 ml	U.H. [2 €]

15.1.2. Antibiotiques et sulfamidés

La clindamycine et l'érythromycine à usage topique sont reprises avec les médicaments de l'acné (voir 15.5.).

Positionnement

– Des antibiotiques ou des sulfamidés sont fréquemment appliqués à tort alors que des antiseptiques pourraient suffire. L'application locale d'antibiotiques peut en effet entraîner le développement de résistances, un retard de cicatrisation et des réactions allergiques. Ils ne doivent certainement pas être utilisés en prophylaxie.

– Dans le soin des brûlures, l'utilisation de la sulfadiazine d'argent en prévention des infections n'est plus recommandée, en raison du manque de preuves solides d'efficacité et d'indices d'un retard de cicatrisation en cas d'usage prolongé.

– Il faut éviter d'utiliser en application locale les antibiotiques pouvant aussi être employés par voie générale.

– Les indications étayées concernent l'acide fusidique en cas d'impétigo et la mupirocine en cas de portage nasal de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant (MRSA).

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement des dermatoses infectées.

– Mupirocine: éradication chez les patients porteurs de *Staphylococcus aureus*, en particulier les souches méticillino-résistantes (MRSA), dans les hôpitaux et autres institutions de soins [voir *Folia de mars* 2007].

– Sulfadiazine: prévention et traitement des infections dans les brûlures (voir remarque dans la rubrique «Positionnement»).

Contre-indications

– Pour quelques spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

– Dermate de contact, plus fréquentes avec la polymyxine B, la bacitracine et les sulfamidés; dans une moindre mesure aussi avec l'acide fusidique.

– Sulfamidés: la sulfanilamide ne devrait plus être utilisée vu le risque important d'allergie; la sulfacétamide est moins allergisante.

– La sulfadiazine d'argent et la mupirocine n'entraînent que rarement une dermatite de contact.

Précautions particulières

– Une hypersensibilité croisée peut poser des problèmes avec les antibio-

tiques chimiquement apparentés employés par voie systémique.

15.1.2.1. Antibiotiques

AFFUSINE (Will-Pharma)

acide fusidique		
crème		
15 g 20 mg/1 g		8,25 €
30 g 20 mg/1 g		14,95 €

BACTROBAN (GSK)

mupirocine (calcium)		
pommade		
15 g 20 mg/1 g	R/	9,43 €
pommade nas.		
3 g 20 mg/1 g	R/	13,15 €

FUCIDIN (Leo)

acide fusidique		
crème		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €
fusidate, sodium		
pommade		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €
comprese impr. Intertulle		
10 x (10 x 10 cm)		11,30 €

FUCIDIN (Impexco)

acide fusidique		
crème		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €
fusidate, sodium		
pommade		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €
(importation parallèle)		

FUSIDINE TEVA (Teva)

acide fusidique		
crème		
15 g 20 mg/1 g		7,60 €

Associations d'antibiotiques

NEOBACITRACINE (BePharBel)

bacitracine 500 UI/1 g		
polymyxine B, sulfate 10.000 UI/1 g		
pommade		
20 g		8,75 €

TERRAMYCINE + POLYMYXINE B (Pfizer)

oxytétracycline (chlorhydrate) 30 mg/1 g		
polymyxine B 10.000 UI/1 g		
pommade		
15 g		6,71 €

15.1.2.2. Sulfamidés

Sulfacétamide

ANTEBOR (Kela)

sulfacétamide, sodium		
sol. cut.		
200 ml 100 mg/1 ml		9,12 €

Sulfadiazine*FLAMMAZINE (Biocodex)*

sulfadiazine, argent crème		
50 g 10 mg/1 g		10,13 €
500 g 10 mg/1 g	h	24,76 €

SULFASIL (Purna)

sulfadiazine, argent crème		
50 g 10 mg/1 g		5,85 €

Associations à base de sulfamidés

Ces associations sont à déconseiller en raison des réactions allergiques fréquentes. La place de l'association sulfadiazine d'argent + nitrate de cérium dans le traitement des brûlures graves n'est pas suffisamment étayée.

FLAMMACERIUM (Biocodex)

cérium, nitrate 22 mg/1 g sulfadiazine, argent 10 mg/1 g crème		
500 g	R/h	27,49 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

POLYSEPTOL (Qualiphar)

filtrat bactérien (polyvalent) huile de foie de morue 125 mg/1 g sulfanilamide 200 mg/1 g pommade		
22 g		8,65 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

15.1.3. Antimycosiques**Positionnement**

– Voir la Fiche de transparence «*Dermatomycoses*».

– Dans les infections mycosiques superficielles, un traitement local donne généralement un résultat satisfaisant.

– Dans les dermatomycoses étendues et celles dues à *Trichophyton rubrum*, un antimycosique par voie systémique est souvent associé au traitement local (voir 11.2.).

– Dans les mycoses des ongles et du cuir chevelu, un antimycosique par voie systémique est généralement nécessaire (voir 11.2.).

– Dans les onychomycoses de la partie distale de l'ongle ou en cas de contre-indication des antimycosiques par voie orale, les vernis à ongles à base d'amorolfine ou de ciclopirox [voir *Folia de janvier 2019*] peuvent être utilisés; un limage régulier de l'ongle est indispensable. L'efficacité est plus faible que celle d'un traitement par voie orale.

– Dans le *pityriasis versicolor* et comme adjuvant dans le traitement de la séborrhée du cuir chevelu avec présence de la levure *pityrosporum* (syn. *malas-*

sezia), le sulfure de sélénium et le kétoconazole sont utilisés.

Effets indésirables

– Dermatite de contact, rarement irritation cutanée.

– Sulfure de sélénium: irritation cutanée, conjonctivite et éventuellement kératite en cas de contact avec les yeux, chute réversible des cheveux, cheveux et cuir chevelu gras.

Précautions particulières

– Sulfure de sélénium: un contact prolongé avec la peau peut provoquer une brûlure. Il est recommandé de rincer abondamment après application. L'ingestion orale accidentelle peut provoquer une intoxication grave avec atteinte hépatique, lésions tubulaires rénales et anémie.

Amorolfine*AMOROLFINE TEVA (Teva)*

amorolfine (chlorhydrate) verniss à ongles médic.		
5 ml 50 mg/1 ml	R/	34,49 €

CURANAIL (Galderma)

amorolfine (chlorhydrate) verniss à ongles médic.		
2,5 ml 50 mg/1 ml		28,90 €

LOCERYL (Galderma)

amorolfine (chlorhydrate) verniss à ongles médic.		
5 ml 50 mg/1 ml	R/	43,11 €

Ciclopirox*MYCONAIL (Laboratoire Bailleul-Biorga)*

ciclopirox verniss à ongles médic.		
6,6 ml 80 mg/1 g		34,00 €

MYCOSTEN (Pierre Fabre)

ciclopirox, olamine crème		
30 g 10 mg/1 g		6,50 €
ciclopirox verniss à ongles médic.		
3 ml 80 mg/1 g		21,21 €

Dérivés azoliques*CANESTENE CLOTRIMAZOLE (Bayer)*

clotrimazole crème		
20 g 10 mg/1 g		9,10 €

CANESTENE DERM BIFONAZOLE (Bayer)

bifonazole crème		
15 g 10 mg/1 g		10,39 €

DAKTARIN (Johnson & Johnson Consumer)

miconazole, nitrate crème 30 g 20 mg/1 g		8,17 €
poudre cut. 20 g 20 mg/1 g	b O	6,67 €
poudre spray cut. 8 g 20 mg/1 g		8,98 €
miconazole sol. cut. Teinture 30 ml 20 mg/1 ml		7,88 €

MYK-1 (Will-Pharma)

sulconazole, nitrate crème 30 g 10 mg/1 g	R/b O	7,78 €
sol. cut. 20 ml 10 mg/1 g	R/	4,79 €

NIZORAL (Johnson & Johnson Consumer)

kétoconazole crème 30 g 20 mg/1 g	b O	7,78 €
shampooing 100 ml 20 mg/1 g		12,99 €

TRAVOGEN (Bayer)

isokonazole, nitrate crème 20 g 10 mg/1 g	b O	6,83 €
---	-----	--------

Sulfure de sélénium**SELSUN (Sanofi Belgium)**

sélénium, sulfure shampooing 120 ml 25 mg/1 ml		9,00 €
--	--	--------

Terbinafine**LAMISIL (GSK)**

terbinafine, chlorhydrate crème 15 g 10 mg/1 g		9,99 €
terbinafine gel Dermgel 15 g 10 mg/1 g		10,93 €
terbinafine (chlorhydrate) sol. cut. Once 4 g 10 mg/1 g		14,05 €

TERBINAFINE EG (Eurogenerics)

terbinafine, chlorhydrate crème 15 g 10 mg/1 g		6,92 €
--	--	--------

TERBINAFINE MYLAN (Mylan)

terbinafine, chlorhydrate crème 15 g 10 mg/1 g		7,55 €
30 g 10 mg/1 g		15,10 €

Associations**DAKTOZIN (Johnson & Johnson Consumer)**

miconazole, nitrate 2,5 mg/1 g zinc oxyde 150 mg/1 g pâte cut. 90 g		9,28 €
(dans la dermatite des langes due à <i>Candida albicans</i>)		

15.1.4. Antiviraux**Positionnement**

– Voir *Folia de septembre 2008*.

– L'efficacité des traitements topiques antiviraux n'est pas bien établie.

– Les antiviraux sont utilisés localement entre autres dans les infections de la peau et des lèvres dues à l'*Herpes simplex*. Lors d'une poussée d'herpès labial, un tel traitement, même précoce, n'a que peu d'intérêt et n'influence pas l'incidence des récurrences ultérieures. Dans l'herpès génital, un traitement antiviral local est déconseillé. En ce qui concerne le traitement antiviral par voie systémique dans les infections à *Herpes simplex*, voir 11.4.1.

– L'association d'hydrocortisone et d'aciclovir est à déconseiller: les corticostéroïdes locaux sont contre-indiqués au niveau des lésions virales cutanées vu qu'ils peuvent aggraver l'infection et être à l'origine de surinfections.

– L'association d'héparine et de zinc est utilisée, sans preuve d'efficacité, dans le traitement précoce des infections à *Herpes simplex*.

Effets indésirables

– Réactions allergiques, souvent dues aux excipients (rare).

Aciclovir**ACICLOVIR EG (Eurogenerics)**

aciclovir crème 15 g 50 mg/1 g	R/	38,70 €
crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		7,35 €

ACICLOVIR TEVA (Teva)

aciclovir crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		5,95 €
--	--	--------

VIRATOP (Aptex)

aciclovir crème 3 g 50 mg/1 g		11,84 €
-------------------------------------	--	---------

ZOVIRAX (GSK)

aciclovir crème 10 g 50 mg/1 g	R/	29,80 €
crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		9,10 €

Docosanol**ERAZABAN (Cophana)**

docosanol crème 2 g 100 mg/1 g		8,90 €
--------------------------------------	--	--------

Penciclovir

VECTAVIR (Omega)

penciclovir
crème Labialis
2 g 10 mg/1 g 9,07 €

Associations

LIPACTIN (Widmer)

héparine, sodium 175 UI/1 g
zinc, sulfate 5 mg/1 g
gel
3 g 7,90 €

ZOVIRAX DUO (GSK)

aciclovir 50 mg/1 g
hydrocortisone 10 mg/1 g
crème
2 g R/ 14,07 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

15.1.5. Médicaments contre la pédiculose**Positionnement**

– Voir *Folia de février 2011*.
– Depuis novembre 2018, il n'existe plus de traitements enregistrés comme médicaments dans la pédiculose. Les options thérapeutiques disponibles sont la «méthode du peigne mouillé» et la diméticone.

– Peigner systématiquement les cheveux mouillés avec un peigne à poux, en utilisant un démêlant, à raison de deux séances par semaine pendant deux semaines (la «méthode du peigne mouillé»), est une alternative efficace à l'utilisation de pédiculicides; la «méthode du peigne mouillé» peut aussi être utile lorsqu'une résistance aux pédiculicides est suspectée.

– La diméticone formerait un film asphyxiant autour du pou lors de l'application locale; elle n'est pas enregistrée comme médicament en Belgique. L'efficacité a été démontrée dans quelques études contrôlées. Le produit n'est pas toxique et n'est pas susceptible de provoquer des résistances.

– La lotion de perméthrine à 1% et la lotion de malathion à 0,5% étaient des traitements médicamenteux efficaces, mais susceptibles de provoquer des réactions allergiques locales et systémiques et d'induire des résistances.
– L'usage préventif de médicaments contre la pédiculose n'a aucun sens.

15.1.6. Médicaments contre la gale**Positionnement**

– Voir *Folia d'avril 2015*.
– La crème de perméthrine à 5% est le traitement le plus efficace. Le benzyle

benzoate à 25% peut aussi être utilisé, mais il est moins efficace et plus irritant.
– L'ivermectine par voie orale (dose unique 0,2 mg/kg, à répéter après une semaine) est parfois utilisée mais n'est pas disponible en Belgique. Elle a une activité prouvée et est probablement aussi efficace que la crème de perméthrine.

Contre-indications

– Peau lésée ou surinfectée.

Effets indésirables

– Irritation cutanée, surtout avec le benzyle benzoate.

Précautions particulières

– Le contact avec les yeux doit être évité.

– Malgré un traitement efficace, des démangeaisons peuvent subsister pendant plusieurs semaines et les lésions ne disparaissent que lentement; le patient doit en être averti afin d'éviter un nouvel emploi inutile de ces médicaments.

Administration et posologie

– Enduire tout le corps de crème (du bord de la mâchoire jusqu'aux pieds) et laver après 8 à 12 heures.

– Avec la crème de perméthrine à 5% (en spécialité ou en magistrale: «Crème hydrophile à 5% de perméthrine FTM») un seul traitement est en principe suffisant; un deuxième est parfois appliqué après une semaine en cas d'infection persistante ou de doutes sur une application correcte.

– Le benzyle benzoate (en magistrale: «Emulsion à 25% de benzyle benzoate FTM») doit être appliqué pendant au moins 3 jours consécutifs.

– Après chaque traitement local, il convient de laver les vêtements et les draps.

– Après le traitement causal, un corticostéroïde à usage local est parfois ajouté en cas de réactions irritatives.

Perméthrine

ZALVOR (GSK)

perméthrine
crème
30 g 50 mg/1 g R/ 13,49 €

15.2. CORTICOSTÉROÏDES**Positionnement**

– Les corticostéroïdes en application cutanée ont une place dans le traitement d'affections inflammatoires cutanées telles que l'eczéma, ou le lichen plan, et dans le traitement d'affections

prolifératives telles que le psoriasis, d'affections auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé et d'affections malignes au stade précoce telles que le *mycosis fongoïde*.

– L'indication d'un traitement local par des corticostéroïdes doit être correctement évaluée. La puissance du corticostéroïde doit être adaptée au degré de sévérité de l'affection. Plus la puissance du corticostéroïde est élevée, plus la durée de traitement doit être aussi courte que possible. On évitera l'application de corticostéroïdes puissants sur le visage et chez le jeune enfant.

– Une seule application par jour est généralement suffisante.

Contre-indications

- Infections cutanées bactériennes, virales ou mycosiques non traitées.
- Acné rosacée et dermatite périorale.
- Psoriasis étendu.

Effets indésirables

– Les effets indésirables systémiques (voir 5.4.) et locaux dépendent de la concentration en corticostéroïde et de la puissance de celui-ci, du véhicule (une pommade est en général plus puissante qu'une crème ou une lotion), de la durée du traitement et de l'état de la peau mais aussi de la nature de l'affection cutanée traitée, de sa localisation et de son étendue, et de l'âge du patient.

– Atrophie cutanée, vergetures, télangiectasies, infections, cicatrisation retardée, hypertrichose, dermatite périorale, altération pigmentaire: surtout après une application prolongée.

– Réactions allergiques et réactions allergiques croisées possibles, plus fréquentes avec les esters de l'hydrocortisone et de la méthylprednisolone. En cas de réponse insuffisante, il faut toujours envisager la possibilité d'une dermatite de contact induite par le corticostéroïde lui-même ou un excipient. Il faut aussi penser à une mauvaise observance, voire à une corticophobie.

– Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, surtout chez le nourrisson ou en cas d'utilisation prolongée et sur une surface très étendue: un syndrome de Cushing iatrogène est possible (rare).

– Des manifestations locales de rebond peuvent apparaître en cas d'arrêt brutal d'un traitement de longue durée; cela peut entraîner une dépendance aux corticostéroïdes. Il peut être utile de diminuer progressivement le traitement, éventuellement en utilisant des préparations moins puissantes.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.4.

– **Insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né, surtout lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations très puissantes, et en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif.**

Précautions particulières

– L'absorption des corticostéroïdes est particulièrement importante au niveau du visage et des plis cutanés, en cas de peau irritée et sous un pansement occlusif. Afin de limiter les effets indésirables systémiques, il faut tenir compte de ces facteurs ainsi que de l'âge du patient; l'absorption est par exemple plus élevée chez les enfants et les personnes âgées.

– Bien se laver les mains après l'application pour éviter un contact involontaire avec le visage (risque de dermatite périorale et d'acné rosacée).

– Les corticostéroïdes peuvent modifier l'apparence des lésions cutanées et rendre dès lors le diagnostic plus difficile.

Note

Les préparations disponibles sont classées ici en quatre catégories en fonction de leur puissance, qui dépend de la nature de la molécule, de la concentration en principe actif et du véhicule utilisé. Au sein de chaque catégorie, il faut tenir compte du fait que les pommades sont en général plus puissantes que les crèmes ou les lotions. Les différentes classes restent cependant difficiles à délimiter, en particulier dans le cas de l'acétonide de triamcinolone et du butyrate d'hydrocortisone.

15.2.1. Préparations très puissantes

CLOBEX (Galderma) Ⓞ

clobétasol, propionate shampooing 125 ml 0,5 mg/1 g	R/b O	20,88 €
---	-------	---------

DERMOVATE (GSK) Ⓞ

clobétasol, propionate crème 30 g 0,5 mg/1 g	R/b O	8,48 €
pommade 30 g 0,5 mg/1 g	R/b O	8,48 €
sol. cut. 30 ml 0,5 mg/1 g	R/b O	8,48 €

DIPROLENE (MSD) Ⓞ

bétaméthasone (dipropionate) crème 30 g 0,5 mg/1 g	R/b O	8,10 €
--	-------	--------

DIPROSONE (MSD) ④

bétaméthasone (dipropionate) crème 30 g 0,5 mg/1 g	R/b O	8,10 €
pommade 30 g 0,5 mg/1 g sol. cut. 30 ml 0,5 mg/1 g	R/b O	8,10 €

15.2.2. Préparations puissantes**ADVANTAN (Bayer) ④**

méthylprednisolone, acéponate crème 15 g 1 mg/1 g	R/b O	7,05 €
pommade 15 g 1 mg/1 g	R/b O	7,05 €

BETNELAN V (GSK) ④

bétaméthasone (valérate) crème 30 g 1 mg/1 g	R/b O	7,07 €
pommade 30 g 1 mg/1 g sol. cut. 30 ml 1 mg/1 g	R/b O	7,07 €

CUTIVATE (GSK) ④

fluticasone, propionate crème 30 g 0,5 mg/1 g	R/b O	8,33 €
pommade 30 g 0,05 mg/1 g	R/b O	8,33 €

ELOCOM (MSD) ④

mométasone, furoate crème 20 g 1 mg/1 g	R/b O	7,43 €
100 g 1 mg/1 g	R/b O	16,13 €
pommade 20 g 1 mg/1 g	R/b O	7,43 €
100 g 1 mg/1 g sol. cut. 100 ml 1 mg/1 g	R/b O	16,13 €

LOCOID (Leo) ④

hydrocortisone, butyrate crème 30 g 1 mg/1 g	R/b O	7,20 €
crème Lipocrème 30 g 1 mg/1 g sol. cut. 30 ml 1 mg/1 ml	R/b O	7,20 €
émuls. cut. Crelo 30 g 1 mg/1 g	R/b O	7,20 €
100 g 1 mg/1 g	R/b O	11,55 €

15.2.3. Préparations moyennement puissantes**DELPHI (BePharBel) ④**

triamcinolone, acétonide crème 30 g 1 mg/1 g	b O	10,67 €
--	-----	---------

EUMOVATE (GSK) ④

clobétasone, butyrate crème 30 g 0,5 mg/1 g	R/b O	9,13 €
pommade 30 g 0,5 mg/1 g	R/b O	9,13 €

LOCACORTENE (Amdipharm) ④

flumétasone, pivalate pommade 30 g 0,2 mg/1 g	R/b O	10,18 €
---	-------	---------

15.2.4. Préparations peu puissantes**CONFORMA HYDROCORTISONE (Conforma) ④**

hydrocortisone, acétate crème 30 g 10 mg/1 g		7,95 €
--	--	--------

CREMICORT-H (Eurogenerics) ④

hydrocortisone crème 20 g 10 mg/1 g		7,99 €
---	--	--------

PANNOCORT (Pannoc Chemie) ④

hydrocortisone, acétate crème 30 g 10 mg/1 g		9,87 €
--	--	--------

15.2.5. Associations avec des corticostéroïdes**Positionnement**

– Dans beaucoup de préparations, des corticostéroïdes sont associés à des substances telles que des antiseptiques, des antibiotiques, des antimycosiques. Ces associations sont déconseillées: elles ne donnent pas de meilleurs résultats, elles compliquent le diagnostic et peuvent provoquer des réactions allergiques.

– Les associations de corticostéroïdes et d'antimycosiques peuvent éventuellement être utilisées dans les infections mycosiques en présence de réactions inflammatoires manifestes. Par ailleurs, l'effet anti-inflammatoire du corticostéroïde peut faire croire à une guérison alors que l'infection mycosique n'est pas éliminée. L'utilisation des deux produits séparément plutôt que de leur association fixe permet une plus grande flexibilité de traitement.

– Les associations de corticostéroïdes et d'acide salicylique ou de calcipotriol sont utilisées dans le traitement du psoriasis (voir 15.7.).

Contre-indications

– Voir 15.2.

Effets indésirables

– Ceux des différents constituants.

Corticostéroïdes + antibiotiques**FUCICORT (Leo) ④**

acide fusidique 20 mg/1 g bétaméthasone (valérate) 1 mg/1 g crème Lipid		
15 g	R/	15,32 €
30 g	R/	21,96 €

FUCIDIN HYDROCORTISONE (Leo) ④

acide fusidique 20 mg/1 g hydrocortisone, acétate 10 mg/1 g crème 15 g	R/	8,80 €
---	----	--------

TERRA-CORTRIL (Pfizer) [ⓓ]		
oxytétracycline (chlorhydrate) 30 mg/1 g		
hydrocortisone 10 mg/1 g		
pommade		
15 g	R/	10,77 €

Corticostéroïdes + antimycosiques

DAKTACORT (Johnson & Johnson Consumer) [ⓓ]		
miconazole, nitrate 20 mg/1 g		
hydrocortisone 10 mg/1 g		
crème		
30 g	b O	8,27 €

LOTRIDERM (MSD) [ⓓ]		
clotrimazole 10 mg/1 g		
bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g		
crème		
30 g	R/b O	8,76 €

TRAVOCORT (Bayer) [ⓓ]		
isocanazole, nitrate 10 mg/1 g		
diflucortolone, valérate 1 mg/1 g		
crème		
15 g	R/b O	7,06 €

15.3. ANTIPRURIGINEUX

Positionnement

– L'efficacité des préparations locales contenant un antihistaminique H₁ et/ou un anesthésique est souvent douteuse, et il existe un risque élevé de réactions allergiques. L'utilisation de ces produits est déconseillée. Certains antihistaminiques à usage topique (p.ex. le diméthindène) ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont donc pas mentionnés ici.

– Les corticostéroïdes à usage local sont repris au point 15.2.

Contre-indications

– Dermatite.

Effets indésirables

– Réactions allergiques avec les antihistaminiques H₁ et avec les anesthésiques locaux.

– Réactions phototoxiques avec les antihistaminiques H₁ en cas d'exposition au soleil.

Antihistaminiques H₁ (diphenhydramine)

DIPHAMINE (Medgenix)		
diphenhydramine, chlorhydrate		
émuls. spray cut.		
60 g 10 mg/1 ml		8,77 €

R CALM (Vemedica)		
diphenhydramine, chlorhydrate		
émuls. cut.		
90 g 20 mg/1 g		9,75 €

Associations avec un antihistaminique H₁

TRIHISTALEX (Kela)	
cinchocaïne, chlorhydrate 10 mg/1 g	
diphenhydramine, chlorhydrate 20 mg/1 g	
nicotinamide 20 mg/1 g	
crème	
20 g	6,54 €

15.4. MÉDICAMENTS DES TRAUMATISMES ET DES AFFECTIONS VEINEUSES

Positionnement

– Ces préparations sont proposées dans le traitement de la thrombophlébite superficielle, des contusions, des entorses et des extravasations sanguines. Leur efficacité n'est pas prouvée.

Effets indésirables

– Réactions allergiques: entre autres à la térébenthine et à des extraits de plantes telles l'arnica, l'échinacée, le calendula et la camomille.

ALGIS-SPRAY (Qualiphar)	
camphre 59 mg/1 g	
menthol 35,4 mg/1 g	
térébenthine (huile essentielle) 59 mg/1 g	
sol. spray cut.	
150 ml	11,25 €
(réactions allergiques fréquentes)	

A. VOGEL ARNICAFORCEMED (Biohorma)	
Arnica montana (teinture)	
gel Forte	
100 ml 500 mg/1 g	14,94 €

HIRUDOÏD (Neocare)	
mucopolysaccharide, polysulfate	
crème	
50 g 3 mg/1 g	9,55 €
100 g 3 mg/1 g	15,03 €
gel	
50 g 3 mg/1 g	9,55 €
100 g 3 mg/1 g	15,03 €

KAMILLOSAN (Meda Pharma)	
Chamomilla recutita (extrait éthanolique)	
crème	
40 g	6,93 €

MOBILAT (Neocare)	
cortico-surrénale (extrait) 10 mg/1 g	
mucopolysaccharide, polysulfate 2 mg/1 g	
acide salicylique 20 mg/1 g	
crème	
50 g	8,96 €
100 g	14,34 €
gel	
50 g	8,96 €
100 g	14,34 €

NESTOSYL (Pharmacobel)	
chlorhexidine, chlorhydrate 10 mg/1 g	
pramocaine, chlorhydrate 10 mg/1 g	
zinc oxyde 100 mg/1 g	
pommade	
30 g	5,71 €

ONGUENT CAMPHRÉ (Sterop)

camphre pommade 20 g 200 mg/1 g	4,42 €
---------------------------------------	--------

REPARIL GEL (Meda Pharma)

aescine 10 mg/1 g salicylate, diéthylamine 50 mg/1 g gel 40 g	7,27 €
100 g	14,48 €

VASELINE CAMPHRÉE (Sterop)

camphre pommade 20 g 100 mg/1 g	4,42 €
---------------------------------------	--------

15.5. ACNÉ**Positionnement**

– Voir *Folia de juillet 2005*.

Traitement local

• Dans les formes légères de l'acné papulopustuleuse juvénile le peroxyde de benzoyle, appliqué localement une à deux fois par jour, constitue le traitement de premier choix. Il ne provoquerait pas de résistance bactérienne. La concentration à 5% est aussi efficace que celle à 10%, et provoque moins d'irritation.

• Dans les formes modérées à sévères d'acné papulopustuleuse ou en cas d'échec du peroxyde de benzoyle en monothérapie, la clindamycine, l'adapalène ou la trétinoïne associée au peroxyde de benzoyle est recommandée comme traitement de premier choix.

• L'adapalène et la trétinoïne sont des dérivés de la vitamine A qui sont surtout indiqués dans l'acné avec de nombreux comédons.

• L'acide azélaïque exerce un effet comédolytique ainsi qu'un effet contre *Propionibacterium acnes*. Il est moins efficace et agit plus lentement (4 semaines) que les dérivés de la vitamine A, mais provoque moins d'irritation cutanée.

• L'érythromycine n'est plus recommandée étant donné que de nombreux souches à Gram positif sont devenus résistants.

Traitement systémique

• Doxycycline (50 à 100 mg p.j en 1 prise), lymécycline (150 à 300 mg p.j. en 2 prises) ou minocycline (50 mg p.j. ou 100 mg tous les 2 jours en 1 prise) pendant plusieurs semaines, après échec d'un traitement topique; on utilise de moins en moins la minocycline en raison de son hépatotoxicité, de réactions phototoxiques et de réactions auto-immunes (p.ex. réactions de type lupique). Afin de limiter les problèmes de résistance, il est recommandé d'utiliser les anti-

biotiques par voie systémique en association au peroxyde de benzoyle ou à un rétinoïde.

• Isotrétinoïne: formes graves et rebelles d'acné nodulokystique et autres formes d'acné résistantes aux traitements classiques. Elle est aussi utilisée dans un certain nombre de dermatoses génétiques rares.

• Les associations estroprogestatives contraceptives ont un effet bénéfique sur l'acné légère à modérée. L'association fixe de cyproterone et d'éthinylestradiol est proposée dans l'acné androgénique résistante au traitement; il existe cependant peu de preuves que cette association soit plus efficace dans l'acné que les contraceptifs classiques, et elle présente plus d'effets indésirables et de contre-indications (voir 5.3.5.).

Grossesse et allaitement

– Le traitement de l'acné chez les filles et les femmes en âge de procréer pendant la grossesse nécessite une prudence particulière. **La doxycycline et les autres tétracyclines (voir 11.1.3.), et l'isotrétinoïne (voir 15.5.5.) sont contre-indiquées pendant la grossesse**, et la prudence s'impose avec l'adapalène et la trétinoïne (voir 15.5.4.).

15.5.1. Benzoyle peroxyde**Positionnement**

– Voir 15.5.

Effets indésirables

– Irritation cutanée (fréquent) et dermatite de contact (rare), décoloration des textiles.

BENZAC (Galderma)

benzoyle peroxyde gel 40 g 50 mg/1 ml	10,11 €
40 g 100 mg/1 ml	10,75 €
susp. cut. Wash 100 g 50 mg/1 ml	13,19 €

PANGEL (Pannoc Chemie)

benzoyle peroxyde gel 60 g 50 mg/1 g	6,90 €
60 g 100 mg/1 g	7,18 €

15.5.2. Antibiotiques à usage local**Positionnement**

– Voir 15.5.

Effets indésirables

– Réactions allergiques (rare), plus fréquentes en cas d'association avec l'adapalène.

Clindamycine

ZINDACLIN (Pharma Logistics)

clindamycine (phosphate) gel	R/	17,31 €
30 g 10 mg/1 g		

Érythromycine

INDERM (Neocare)

érythromycine sol. cut. Lotion		18,10 €
50 ml 10 mg/1 ml		

ZINERYT (Leo)

érythromycine 40 mg/1 ml zinc, acétate 12 mg/1 ml sol. (pdr + solv.) cut.		19,41 €
30 ml		

15.5.3. Acide azélaïque**Positionnement**

– Voir 15.5.
– L'acide azélaïque est, en plus de son usage dans l'acné, parfois utilisé en cas de mélasma dont il neutralise l'hyperpigmentation et en cas de rosacée dont il diminuerait la rougeur et la composante inflammatoire (ces indications ne sont pas mentionnées dans le RCP).

Indications (synthèse du RCP)

– Acné vulgaire.

Effets indésirables

– Réactions locales telles qu'érythème, desquamation, démangeaisons et sensation de brûlure, surtout les premières semaines.
– Réactions allergiques (rare).
– Photosensibilisation et hypopigmentation (rare).

SKINOREN (Bayer)

acide azélaïque crème	R/	16,14 €
30 g 200 mg/1 g		

15.5.4. Adapalène et trétinoïne

L'adapalène est, comme la trétinoïne, un composé de type rétinol. La trétinoïne n'est disponible en spécialité qu'en association avec la clindamycine (voir 15.5.6.); elle peut aussi être prescrite en magistrale, p.ex. sous forme de «Crème hydrophile à 0,05% de trétinoïne FTM».

Positionnement

– Voir 15.5.

Contre-indications

– Acné grave très étendue.

– Trétinoïne: également antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau; rosacée; dermatite périorale.

Effets indésirables

– Irritation et sécheresse cutanée, dermatite. Les crèmes sont moins irritantes que les solutions alcooliques ou les gels.
– Trétinoïne: aussi photosensibilisation et rarement dépigmentation de la peau.

Grossesse et allaitement

– Bien que l'absorption soit faible et que les risques pour le fœtus soient probablement minimes, il est déconseillé par mesure de précaution d'utiliser ou de manipuler (p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale) l'adapalène ou la trétinoïne pendant le premier trimestre de la grossesse [voir aussi *Folia de février 2019*].

Précautions particulières

– Lors d'un traitement par la trétinoïne ou l'adapalène, une amélioration n'apparaît qu'après deux ou plusieurs mois; en début de traitement, une aggravation des lésions acnéiques peut même se produire.

DIFFERIN (Galderma)

adapalène crème	R/	24,00 €
60 g 1 mg/1 g		
gel	R/	24,00 €
60 g 1 mg/1 g		

15.5.5. Isotrétinoïne**Positionnement**

– Voir 15.5.

Contre-indications

– **Grossesse et allaitement.**
– Hypervitaminose A, hyperlipidémie sévère.
– Insuffisance hépatique.

Effets indésirables

– Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, phototoxicité.
– Élévation des transaminases, atteinte hépatique, pancréatite aiguë.
– Hypertriglycéridémie.
– Douleurs ostéomusculaires diffuses, hyperostose (rare).
– Troubles psychiatriques (e.a. dépression et rarement tendances suicidaires, sans preuve de lien de causalité) [voir *Folia de février 2019*].
– Conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire (fréquent), troubles visuels (rare).
– Hypertension intracrânienne.
– Bronchospasme.

Grossesse et allaitement

– L'isotrétinoïne est hautement tératogène (e.a. un risque accru de malformations craniofaciales et cardiovasculaires et de malformations du système nerveux central). L'isotrétinoïne ne peut pas être utilisé chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, à moins qu'il soit satisfait aux conditions du programme de prévention de la grossesse, avec e.a. des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois après l'arrêt) [voir *Folia de février 2019*]. L'isotrétinoïne ne peut pas être manipulée, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par des femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse.

– L'isotrétinoïne est contre-indiquée pendant la période d'allaitement.

Interactions

– Une fiabilité moindre de l'effet contraceptif des minipilules progestatives lors de l'emploi de l'isotrétinoïne a été suggérée [voir *Folia de septembre 2008*].

Précautions particulières

– Contrôle sanguin régulier (tests hépatiques, lipides), surtout en cas de doses élevées.

– Les personnes qui prennent de l'isotrétinoïne ne peuvent pas donner leur sang durant le traitement et pendant le mois suivant son arrêt.

ISOCURAL (Pierre Fabre) ▼ ▽ G₁D

isotrétinoïne		
caps. molle		
30 x 5 mg	R/	10,68 €
30 x 10 mg	R/b ⊕	17,04 €
60 x 10 mg	R/b ⊕	22,78 €
60 x 20 mg	R/b ⊕	37,53 €

ISOSUPRA (SMB) ▼ ▽ G₁D

isotrétinoïne		
gél. Lidose		
30 x 8 mg	R/b ⊕	14,96 €
60 x 8 mg	R/b ⊕	24,96 €
30 x 16 mg	R/b ⊕	22,51 €
60 x 16 mg	R/b ⊕	38,49 €

ISOTRETINOINE EG (Eurogenerics) ▼ ▽ G₁D

isotrétinoïne		
caps. molle		
30 x 10 mg	R/b ⊕	15,52 €
60 x 10 mg	R/b ⊕	24,88 €
30 x 20 mg	R/b ⊕	23,39 €
60 x 20 mg	R/b ⊕	38,61 €

ROACCUTANE (Roche) ▼ ▽ G₁D

isotrétinoïne		
caps. molle		
30 x 10 mg	R/b ⊕	16,55 €
30 x 20 mg	R/b ⊕	24,97 €

15.5.6. Associations d'antiacnéiques**Positionnement, contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions et précautions particulières**

– Ceux des différents constituants, 15.5., 15.5.1., 15.5.2. et 15.5.4.

– Bien que l'absorption soit faible et que les risques pour le fœtus soient probablement minimes, il est déconseillé par mesure de précaution d'utiliser ou de manipuler (p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale) l'adapalène ou la trétinoïne pendant le premier trimestre de la grossesse.

ACNEPLUS (Widmer)

benzoyl peroxyde 50 mg/1 g		
miconazole, nitrate 20 mg/1 g		
crème		
30 g		8,90 €

BENZADERMINE (Trenker)

benzoyl peroxyde 50 mg/1 g		
érythromycine 30 mg/1 g		
gél (pdr + solv. + gel)		
23,3 g		24,75 €

EPIDUO (Galderma)

adapalène 1 mg/1 g		
benzoyl peroxyde 25 mg/1 g		
gél (pompe doseuse)		
30 g	R/	27,73 €
60 g	R/	39,95 €

adapalène 3 mg/1 g		
benzoyl peroxyde 25 mg/1 g		
gél (pompe doseuse) Forte		
30 g	R/	29,20 €

TRECLINAX (Meda Pharma)

clindamycine (phosphate) 10 mg/1 g		
trétinoïne 0,25 mg/1 g		
gél		
30 g	R/	29,21 €
60 g	R/	40,62 €

15.6. ROSACÉE**Positionnement**

– Le métronidazole par voie locale est le traitement standard de la rosacée.

– L'acide azélaïque est aussi utilisé dans la rosacée dans laquelle il diminuerait la rougeur et la composante inflammatoire (indication ne figurant pas dans le RCP, voir 15.5.3.).

– L'ivermectine est utilisée localement pour le traitement des lésions inflammatoires dues à la rosacée. L'effet est semblable à celui obtenu avec le métronidazole en crème ou à celui de l'acide azélaïque.

– La brimonidine, un α -sympathicomimétique, est proposée pour le traitement local de l'érythème dû à la rosacée; l'expérience est limitée.

– En cas de réponse insuffisante au traitement local, on a parfois recours

aux tétracyclines (voir 11.1.3.) ou au métronidazole (voir 11.3.3.1.) par voie orale.

Effets indésirables

- Réactions allergiques et irritations cutanées.
- Brimonidine: bouffées de chaleur.

Brimonidine

MIRVASO (Galderma)

brimonidine (tartrate) gel 30 g 3,3 mg/1 g	R/	50,48 €
--	----	---------

Ivermectine

SOOLANTRA (Galderma)

ivermectine crème 30 g 10 mg/1 g	R/	32,46 €
60 g 10 mg/1 g	R/	49,42 €

Métronidazole

ROSACED (Pierre Fabre)

métronidazole crème 30 g 7,5 mg/1 g	R/	7,75 €
---	----	--------

ROZEX (Galderma)

métronidazole crème 30 g 7,5 mg/1 g	R/	11,40 €
50 g 7,5 mg/1 g	R/	17,00 €
gel 30 g 7,5 mg/1 g	R/	11,40 €
émuls. cut. 50 g 7,5 mg/1 g	R/	17,00 €

15.7. PSORIASIS

Positionnement

– Voir *Folia de mars 2018*.

– Traitement local

- Dans les formes légères à modérées de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), un traitement local est généralement suffisant: les corticostéroïdes, associés ou non à un analogue de la vitamine D, sont les médicaments de premier choix.
- Les corticostéroïdes à usage local utilisés dans le traitement du psoriasis sont mentionnés en 15.2.
- Les associations de corticostéroïdes et d'acide salicylique sont utilisées dans le psoriasis avec une hyperkératose importante.
- Les analogues de la vitamine D (calcipotriol et tacalcitol) sont utilisés dans le traitement du psoriasis en

plaques léger à modéré. En raison de leur début d'action lent, ils sont souvent débutés en association à un corticostéroïde. L'expérience en ce qui concerne l'utilisation chez l'enfant est encore insuffisante.

- Le dithranol n'est plus à recommander en raison de ses effets indésirables (entre autres irritation cutanée) et de l'instabilité de la préparation magistrale.

• Les préparations à base de goudron n'ont qu'une place très limitée dans le traitement de l'hyperkératose du cuir chevelu.

– Traitement systémique

• La PUVA-thérapie avec prise de psoralènes, et de plus en plus la thérapie aux UVB, sont utilisées dans le traitement du psoriasis. Le méthoxsalène a été retiré du marché en septembre 2018 et il n'existe plus de spécialité à base de psoralènes en Belgique.

• Un traitement systémique par des immunosuppresseurs peut s'avérer nécessaire. Le fumarate de diméthyle (Skilarence®) peut être utilisé dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte (voir 12.3.2.4.2.). Le méthotrexate (voir 13.2.1.) et la ciclosporine (voir 12.3.1.4.) sont utilisés dans les cas graves de psoriasis; en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à ceux-ci, on utilise aussi les inhibiteurs du TNF (voir 12.3.2.1.), l'aprémilast (voir 12.3.2.6.2.) et des antagonistes des interleukines (voir 12.3.2.2.).

• La place de l'acitrétine, un dérivé de la vitamine A, est limitée à certaines formes sévères, en particulier dans le psoriasis palmo-plantaire et dans le psoriasis pustuleux.

• L'arthrite psoriasique doit être prise en charge comme une arthrite chronique (voir 9.2.).

• L'administration de corticostéroïdes par voie systémique ne se justifie pas dans le traitement du psoriasis.

15.7.1. Analogues de la vitamine D

Positionnement

– Voir 15.7.

Contre-indications

- Troubles du métabolisme du calcium.
- Enfants de moins de 12 ans.
- Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Irritation cutanée, rarement allergie de contact.
- Hypercalcémie à doses élevées.

CURATODERM (Reckitt Benckiser) $\text{\textcircled{A}}$

tacalcitol pommade			
150 g 4 $\mu\text{g}/1$ g	R/b	O	61,50 €
émuls. cut.			
2 x 30 ml 4 $\mu\text{g}/1$ g	R/b	O	30,95 €

15.7.2. Corticostéroïdes + acide salicylique**Positionnement**

- Voir 15.7.

Contre-indications

- Voir 15.2.

DIPROSALIC (MSD) $\text{\textcircled{A}}$

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g			
acide salicylique 20 mg/1 g			
sol. cut.			
30 ml	R/		8,06 €
bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g			
acide salicylique 30 mg/1 g			
pommade			
30 g	R/		8,06 €

LOCASALEN (Amdipharm) $\text{\textcircled{A}}$

flumétasone, pivalate 0,2 mg/1 g			
acide salicylique 30 mg/1 g			
pommade			
15 g	R/		5,73 €

15.7.3. Corticostéroïdes + analogue de la vitamine D**Positionnement**

- Voir 15.7.

Contre-indications

- Voir 15.2. et 15.8.1.

DOVOBET (Leo) $\text{\textcircled{A}}$

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g			
calcipotriol 50 $\mu\text{g}/1$ g			
pommade			
60 g	R/b	O	41,13 €
gel			
60 g	R/b	O	48,22 €
gel (pompe doseuse) [Applicateur]			
60 g	R/b	O	48,22 €
(0,05 g = 1 pression)			

ENSTILUM (Leo) $\text{\textcircled{A}}$

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g			
calcipotriol 50 $\mu\text{g}/1$ g			
mousse cut.			
60 g	R/b	O	48,22 €

XAMIOL (Leo) $\text{\textcircled{A}}$

bétaméthasone (dipropionate) 0,5 mg/1 g			
calcipotriol 50 $\mu\text{g}/1$ g			
gel			
60 g	R/b	O	48,22 €

15.7.4. Acitrétine

L'acitrétine est un dérivé synthétique de la vitamine A administré par voie orale.

Positionnement

- Voir 15.7.

Indications (synthèse du RCP)

– Dermatoses graves caractérisées par de l'hyper- ou de la dyskératose telles que le psoriasis pustuleux, le psoriasis palmo-plantaire, certaines formes d'ichtyose et la maladie de Darier ne répondant pas aux traitements topiques.

Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance hépatique ou insuffisance rénale sévère.
- Hyperlipidémie sévère.

Effets indésirables

- Desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, ongle incarné, granulomes pyogènes, phototoxicité, conjonctivite.
- Atteinte hépatique.
- Hypertriglycéridémie.

Grossesse et allaitement

– L'acitrétine est hautement tératogène (e.a. un risque accru de malformations cranofaciales et cardiovasculaires et de malformations du système nerveux central). L'acitrétine ne peut pas être utilisé chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, à moins qu'il soit satisfait aux conditions du programme de prévention de la grossesse, avec e.a. des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant trois ans après l'arrêt) [voir *Folia de février 2019*]. L'acitrétine ne peut pas être manipulée, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par une femme enceinte ou qui envisage une grossesse.

– L'acitrétine est contre-indiquée pendant la période d'allaitement.

Interactions

– Une fiabilité moindre de l'effet contraceptif des minipilules progestatives a été suggérée [voir *Folia de septembre 2008*].

Précautions particulières

– Contrôle régulier des tests hépatiques et des lipides, surtout lors de l'utilisation de doses élevées.

– Les personnes sous acitrétine ne peuvent pas donner leur sang durant le traitement et pendant trois ans suivant son arrêt.

NEOTIGASON (Aurobindo) ▼ ▽ 010

acitrétine gél.	R/b O	27,28 €
30 x 10 mg	R/b O	48,06 €
30 x 25 mg		

15.7.5. Psoralènes (PUVA)

La spécialité à base de méthoxsalène (Mopsoralen®) n'étant plus commercialisée en Belgique, il est possible d'importer le méthoxsalène de France ou d'Allemagne (Méladinine® 10mg).

Positionnement

- Voir 15.7.
- Ces préparations sont destinées à la PUVA-thérapie (prise de Psoralènes + irradiation par des UltraViolets A).
- L'utilisation de ces produits pour le bronzage n'est pas justifiée.

Contre-indications

- Allaitement.
- Enfants âgés de moins de 16 ans.
- Maladies cutanées photosensibles (p.ex. lupus érythémateux disséminé).
- Mélanome, carcinome basocellulaire ou spinocellulaire, ou antécédents.
- Maladie de la chambre antérieure de l'oeil (p.ex. cataracte, glaucome, aphakie).
- Insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Prurit, brûlure, hyperpigmentation et phototoxicité aiguë ou chronique.
- Troubles hématologiques, problèmes immunologiques, pemphigus et lupus érythémateux disséminé: rare.
- Cataracte.
- Un risque accru de mélanome malin et d'autres cancers cutanés en cas de PUVA-thérapie prolongée a été suggéré sur base d'études observationnelles.

Grossesse et allaitement

– L'allaitement est contre-indiqué (phototoxicité chez l'enfant).

Précautions particulières

- Eviter les expositions au soleil 24 heures avant et 48 heures après la PUVA-thérapie. Dans les premières heures suivant la prise de psoralènes, il est nécessaire d'appliquer une crème solaire sur les zones cutanées exposées au soleil, et il faut éviter l'exposition au soleil (y compris derrière une vitre ou par temps nuageux) pendant au moins 8 heures suivant la prise de psoralènes.

– Les yeux doivent être protégés pendant le traitement; il convient de porter des lunettes solaires pendant 24 heures après la prise de psoralènes.

Posologie

– Dans le traitement du psoriasis, le méthoxsalène est pris 2 heures avant l'exposition à la lumière UVA, à répéter 2 à 3 fois par semaine jusqu'à régression des lésions.

15.8. KÉRATOLYTIQUES

Positionnement

– Les spécialités mentionnées ci-dessous sont utilisées en cas de verrues. L'acide salicylique est aussi utilisé en préparation magistrale en cas de lésions hyperkératosiques et dans le psoriasis sous forme d'«acide salicylique pommade hydrophobe FTM», «acide salicylique, pommade émulsifiante sans eau FTM» ou «acide salicylique solution visqueuse FTM».

Effets indésirables

– Acide salicylique: irritation en cas d'utilisation prolongée.

APORIL (Qualiphar)

acide salicylique 135 mg/1 g	
acide acétique 80 mg/1 g	
Chelidonium majus (teinture) 45 mg/1 g	
Thuja occidentalis (teinture) 45 mg/1 g	
acide lactique 20 mg/1 g	
sol. cut.	
9 ml	8,20 €

DUOFILM (GSK)

acide salicylique	
sol. cut.	
15 ml 167 mg/1 g	7,70 €

15.9. ENZYMES

Indications (synthèse du RCP)

- Collagénase
 - Élimination des dépôts fibrineux au niveau des plaies, ulcères, etc.
 - Résorption d'hématomes et d'œdèmes: non prouvé.
- Enzymes protéolytiques (bromélaïne): élimination du tissu dévitalisé lors de brûlures sévères.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Irritation locale.

Précautions particulières

- Les bords des plaies doivent être protégés.
- Les préparations enzymatiques sont sensibles aux variations de température et de pH.

IRUXOL MONO (Smith & Nephew)
collagénase
pommade
30 g R/ 28,98 €

NEXOBRID (MediWound) ▼ ▽
enzymes protéolytiques (concentré)
(riche en bromélaïne)
gel (pdr + gel)
22 g 2 g/22 g U.H. [420 €]
55 g 5 g/55 g U.H. [1.049 €]
(médicament orphelin)

15.10. PRÉPARATIONS PROTECTRICES

Positionnement

– Ces préparations sont utilisées pour protéger la peau contre l'irritation.
– Un effet «cicatrisant» n'est pas démontré.

Effets indésirables

– Dermatite de contact.

ALOPATE (Kela)
kaolin 21 mg/1 g
titane oxyde 66 mg/1 g
zinc oxyde 9 mg/1 g
pâte cut. 3,70 €
45 g

BITHIOL (Qualiphar)
ichtammol
pommade
22 g 100 mg/1 g 8,50 €
22 g 200 mg/1 g 9,10 €

INOTYOL (Urgo)
ichtammol 15 mg/1 g
titane oxyde 50 mg/1 g
zinc oxyde 150 mg/1 g
pommade 8,95 €
90 g

MITOSYL (Sanofi Belgium)
huile de foie de morue 200 mg/1 g
zinc oxyde 270 mg/1 g
pommade 5,76 €
65 g 9,56 €
150 g

NEO-CUTIGENOL (Takeda)
chlorhexidine, diacétate 7 mg/1 g
rétinol, palmitate 4.000 UI/1 g
pommade 4,10 €
50 g 9,70 €
150 g

VASELINE BORIQUÉE (Sterop)
acide borique
pommade 3,87 €
20 g 100 mg/1 g

ZINXYDERM (Sterop)
zinc oxyde
pommade 4,64 €
20 g 100 mg/1 g

15.11. IMMUNOMODULATEURS

L'imiquimod favorise la formation d'interféron α et d'autres cytokines. Le tacrolimus (qui est aussi utilisé par voie systé-

mique, voir 12.3.1.6.) et le pimécrolimus ont des propriétés anti-inflammatoires et inhibent la libération de médiateurs tels que la calcineurine.

Positionnement

– La place de l'imiquimod en cas de condylomes acuminés, de kératose actinique et de carcinome basocellulaire est peu établie.

– Le pimécrolimus et le tacrolimus sont des alternatives possibles aux corticostéroïdes dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique, surtout au niveau des zones sensibles (p.ex. autour des yeux, dans les plis cutanés), en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité des corticostéroïdes à usage local. Le tacrolimus (à 0,03% et 0,1%) n'est pas plus efficace que les corticostéroïdes puissants et le pimécrolimus n'est pas plus efficace que les corticostéroïdes peu puissants dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique. Ils n'ont pas les effets indésirables locaux cutanés des corticostéroïdes topiques tels que l'atrophie cutanée ou la dermatite périorale, mais il faut tenir compte du risque accru d'infections cutanées (entre autres herpès, impétigo, folliculites), du risque potentiel de cancers cutanés et de lymphomes, et de leur coût [voir *Folia d'avril 2007*].

Indications (synthèse du RCP)

– Imiquimod: verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés), kératoses actiniques et carcinomes basocellulaires superficiels de petite taille chez l'adulte.
– Tacrolimus à 0,03% et pimécrolimus: dermatite atopique à partir de l'âge de 2 ans.
– Tacrolimus à 0,1%: dermatite atopique à partir de l'âge de 16 ans.

Contre-indications

– Infection au niveau du site d'application.
– Maladies auto-immunes.
– Maladies et traitements déprimant le système immunitaire.

Effets indésirables

– Irritation cutanée, surtout en début de traitement; picotements juste après l'application.
– Tacrolimus et pimécrolimus

- Lors de l'application au niveau du visage, bouffées de chaleur et érythème en cas de prise d'alcool (très rarement avec le pimécrolimus).
- Risque accru de développer des infections herpétiques.

- Risque de cancer cutané et de lymphomes cutanés (rare).

Précautions particulières

- Pendant le traitement, la peau doit être protégée du soleil et des rayons UV.
- Ne pas utiliser chez les personnes immunodéprimées.
- En raison d'un risque d'échec de vaccination dû à l'effet immunosuppresseur de ces médicaments, il est recommandé de vacciner avant de débiter le traitement ou après une période de 14 jours sans traitement; en cas de vaccination avec un virus vivant atténué, après une période de 28 jours.

Imiquimod

ALDARA (Meda Pharma)

imiquimod
crème (sachet)
12 x 12,5 mg/250 mg R/a!c! O 63,67 €
(à éliminer après 8 à 10 heures)

Pimécrolimus

ELIDEL (Meda Pharma) ▽

pimécrolimus
crème
30 g 10 mg/1 g R/b! O 29,25 €
60 g 10 mg/1 g R/b! O 46,61 €

Tacrolimus

PROTOPIC (Leo)

tacrolimus
pommade
60 g 0,3 mg/1 g R/b! O 42,97 €
30 g 1 mg/1 g R/b! O 29,10 €
60 g 1 mg/1 g R/b! O 47,17 €

15.12. MÉDICAMENTS DIVERS EN DERMATOLOGIE

Positionnement

- L'extrait sec de *Camellia sinensis* est utilisé dans le traitement des condylomes acuminés. Son efficacité est prouvée mais sa place exacte dans le traitement des condylomes n'est pas claire. Son application peut provoquer des réactions locales et peut altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes.
- La capsaïcine à concentration élevée est parfois utilisée dans les douleurs neurogènes d'origine non-diabétique [voir la Fiche de transparence «Douleurs neurogènes»]. Les effets indésirables éventuels consistent en une rougeur et une douleur lancinante ou une sensation de brûlure au niveau du site d'application.
- L'éflornithine est proposée dans le traitement de l'hirsutisme facial chez la

femme. Des réactions cutanées (surtout de l'irritation) sont fréquentes.

- Le fluorouracil est utilisé dans le traitement des kératoses actiniques, de la maladie de Bowen et parfois des condylomes acuminés. L'application provoque une irritation et une érosion de la peau. Une absorption au niveau d'une peau irritée est possible. Une dermatite de contact est possible.
- Les dérivés de l'acide 5-aminolévulinique sont utilisés, en association à une irradiation lumineuse, dans le traitement de certaines kératoses actiniques et de certains carcinomes basocellulaires (thérapie photodynamique, PDT); une phototoxicité locale est fréquente et une dermatite de contact est possible.
- Le minoxidil est proposé en application locale pour le traitement de l'alopecie androgénique; une dermatite de contact est possible. Des effets indésirables systémiques tels qu'une hypotension et une tachycardie ont été rapportés. Les préparations magistrales à base de minoxidil posent des problèmes de stabilité.

Contre-indications

- Dérivés de l'acide 5-aminolévulinique: carcinome basocellulaire sclérodermi-forme, hypersensibilité à la cacahuète ou au soja.
- Minoxidil: phéochromocytome.
- Fluorouracil: grossesse.

Grossesse et allaitement

- Le fluorouracil est contre-indiqué pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Précautions particulières

- Éviter le contact avec les yeux, les muqueuses, une peau lésée ou les plaies ouvertes.

Camellia sinensis

VEREGEN (Will-Pharma)

Camellia sinensis (extrait sec)
pommade
15 g 100 mg/1 g R/c! O 48,61 €

Capsaïcine (concentration élevée)

QUTENZA (Astellas) ▽

capsaïcine
emplâtre médic. cut.
1 x 179 mg/280 cm² (8 %) U.H. [301 €]

Éflornithine

VANIQA (Almirall)

éflornithine (chlorhydrate)
crème
60 g 115 mg/1 g R/ 81,43 €

Fluorouracil

EFUDIX (Meda Pharma)

fluorouracil
crème
20 g 50 mg/1 g R/a Ω 20,21 €

Dérivés de l'acide 5-aminolévolinique

AMELUZ (Biofrontera)

acide 5-aminolévolinique (chlorhydrate)
gel
2 g 78 mg/1 g R/a! \circ 216,87 €

EFFALA (Lamepro)

acide 5-aminolévolinique (chlorhydrate)
emplâtre médic. cut.
4 x 8 mg/4 cm² R/a! \circ 132,09 €

METVIX (Galderma)

méthyl aminolévolinate (chlorhydrate)
crème
2 g 160 mg/1 g R/a! \circ 216,87 €

Minoxidil

ALOPEXY (Pierre Fabre)

minoxidil
sol. cut.
1 x 60 ml 20 mg/1 ml 19,00 €
3 x 60 ml 20 mg/1 ml 37,50 €
1 x 60 ml 50 mg/1 ml R/ 23,51 €
3 x 60 ml 50 mg/1 ml R/ 42,49 €

MINOXIDIL BIORGA (Laboratoire Bailleul)

minoxidil
sol. cut.
1 x 60 ml 20 mg/1 ml 14,00 €
3 x 60 ml 20 mg/1 ml 33,90 €
1 x 60 ml 50 mg/1 ml R/ 25,86 €
3 x 60 ml 50 mg/1 ml R/ 42,00 €

REGAINE (Johnson & Johnson Consumer)

minoxidil
sol. cut.
1 x 60 ml 50 mg/1 ml R/ 60,51 €

15.13. PANSEMENTS ACTIFS

Seuls sont repris ici les pansements actifs pour lesquels l'INAMI prévoit une intervention chez des patients présentant des plaies chroniques, c.-à-d. des plaies insuffisamment guéries après 6 semaines de traitement (voir www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/intervention-prix-pansements-actifs.aspx).

Positionnement

– L'utilisation de pansements actifs a pour objectif de créer un environnement optimal favorable à une guérison plus rapide de la plaie. Aucun des pansements existants ne combine cependant toutes les propriétés requises de manière optimale; c'est pourquoi, en général, différents pansements sont

indiqués à différents stades de guérison de la plaie.

– En cas d'ulcère variqueux, une thérapie de compression correcte est plus importante pour la guérison que le type de pansement utilisé. En cas d'escarre, une réduction correcte de la pression est plus importante pour la guérison que le type de pansement utilisé.

– La place de ces pansements actifs n'est souvent pas claire: on manque d'études cliniques rigoureuses concernant leur efficacité par rapport aux pansements classiques et surtout les comparant entre eux.

– Les pansements actifs sont onéreux mais ils offrent potentiellement quelques avantages au patient (entre autres application et retrait moins douloureux, peu d'allergie, éventuellement remplacement du pansement par le patient lui-même) et au soignant (entre autres moins de pansements à changer, facilité d'utilisation, différentes dimensions et formes, meilleure évaluation du lit et de l'environnement de la plaie).

– De l'argent a été ajouté à certains pansements en raison de ses propriétés anti-infectieuses; il n'est cependant pas prouvé que l'ajout d'argent accélère la guérison de la plaie.

– Outre la présence éventuelle d'infections, il est important que le soignant soit aussi attentif à d'autres facteurs sous-jacents pouvant compromettre la guérison de la plaie, tels un diabète, des troubles de la vascularisation, une arthrite rhumatoïde.

– La plupart des pansements actifs sont enregistrés comme dispositifs médicaux et non comme médicaments.

– Les pansements actifs sont subdivisés ici selon leurs caractéristiques générales et leurs composants.

– Des compresses de gaze stériles classiques et absorbantes, certains types de compresses non adhérentes et les bandages sont remboursés par l'INAMI comme préparations magistrales (voir www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_preparation_magistrale_chapitre-VI.pdf).

Indications (synthèse du RCP)

– Pour les indications des pansements actifs, on se réfère généralement au principe TIME qui évalue la plaie sur base de 4 critères et aide à définir la prise en charge de la plaie.

- T: *Tissue viability*: la plaie contient-elle du tissu rouge granuleux (jaune ou noir)?
- I: *Infection/Inflammation*: y a-t-il des signes de colonisation ou d'infection bactérienne?

- M: *Moisture imbalance*: l'exsudat produit par la plaie est-il insuffisant ou excessif?

- E: *Edge of the wound*: y a-t-il une rétraction des berges de la plaie, un creusement et/ou une macération sous les berges et une épithélialisation rejoignant le tissu granulo-mateux?

– Le contrôle de l'infection est généralement primordial par rapport à la prise en charge des autres facteurs perturbants. L'administration d'antibiotiques par voie systémique peut être nécessaire. En cas de plaies nécrosées, un débridement chirurgical ou enzymatique (voir 15.9.) est nécessaire; un débridement par humidification est également possible par le biais d'hydrogels.

– La classification en fonction de la couleur (rouge, jaune, noir) ne permet pas d'évaluer correctement la gravité et la profondeur de la plaie ni le degré d'exsudation, et est dès lors abandonnée.

Effets indésirables

– Réactions allergiques (surtout à la couche adhésive de certains pansements).

Précautions particulières

– Lorsque la plaie n'est pas infectée, il suffit de la nettoyer avec une solution physiologique (NaCl 0,9%) ou de l'eau courante potable. Si l'on opte néanmoins pour la désinfection de la plaie, il est recommandé de ne pas utiliser de pansements à base d'argent (certainement pas en combinaison avec la povidone iodée). L'eau oxygénée et les dérivés chlorés sont certainement à éviter en raison de leur inactivation rapide et de leur toxicité pour les cellules cutanées saines.

– L'application d'un pansement secondaire peut parfois s'avérer nécessaire, certains pansements actifs n'ayant pas de bord ou de face adhésive.

– Les pansements actifs adhésifs sont contre-indiqués chez les patients allergiques aux adhésifs ou en cas de plaies entourées d'un large bord inflammatoire (sauf pour les pansements adhésifs siliconés).

– La nécessité de renouveler le pansement se manifeste, d'après le type de pansement, par un changement de texture ou par la coloration du pansement.

15.13.1. Pansements à base d'alginate

Positionnement

– Voir 15.13.

– Les pansements à base d'alginate sont constitués d'alginate de sodium ou de calcium qui forment, au contact des sels sodiques issus du liquide de la plaie, un gel absorbant l'exsudat et peut-être aussi des bactéries. Ils ont un faible pouvoir hémostatique, un grand pouvoir d'absorption et sont perméables aux gaz. Le pansement ne peut pas recouvrir les berges de la plaie. Ils peuvent être laissés plusieurs jours en place. En cas de contamination importante ou de saturation rapide, ils doivent cependant être renouvelés quotidiennement; dans ce cas, un pansement à base d'alginate n'est pas le meilleur choix. Le gel à base d'alginate doit en général aussi être renouvelé tous les jours. Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.

Indications (synthèse du RCP)

– T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.

– I: pas d'infection.

– M: exsudat modéré à abondant.

– E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements. Ils peuvent aussi être utilisés en cas de creusement sous les berges de la plaie.

Contre-indications

– Plaies sèches.

– Brûlures du 3^e degré.

Effets indésirables et précautions particulières

– Voir 15.13..

Pour plus de détails concernant les spécialités, voir www.cbip.be/pansements_alginates

ALGISITE M (Smith & Nephew)

BIATAIN ALGINATE (Coloplast)

CURASORB (Cardinal Health)

FLAMINAL (Flen Pharma)

KALTOSTAT (Convatec)

SORBALGON (Hartmann)

SUPRASORB A (Lohmann & Rauscher)

SUPRASORB A + AG (Lohmann & Rauscher)

TEGADERM ALGINATE (3M)

15.13.2. Pansements hydrocolloïdes

Positionnement

– Voir 15.13.

– Les pansements hydrocolloïdes sont constitués d'un polymère hydrophobe intégrant des particules hydrophiles

(gélatine, pectine ou carboxyméthylcellulose). Au contact du liquide de la plaie, ces particules forment un gel absorbant l'exsudat et peut-être aussi des bactéries. Les pansements hydrocolloïdes ont un pouvoir d'absorption limité et sont couverts sur la face externe par une couche en polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes. Ils doivent rester appliqués pendant plusieurs jours pour obtenir un effet optimal.

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: peu ou pas d'exsudat.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

- Exsudat modéré à abondant.
- Berges de plaies macérées.
- Plaies infectées.

Effets indésirables

- Voir 15.13.

Précautions particulières

- Voir 15.13.
- Certains pansements contiennent des dérivés de colofonium avec un risque de dermatite de contact.

Pour plus de détails concernant les spécialités, voir www.cbip.be/pansements.hydrocolloides

COMFEEL PLUS (Coloplast)
DUODERM (Convatec)
DUODERM E (Convatec)
HYDROCOLL (Hartmann)
LOMATUELL PRO (Lohmann & Rauscher)
NU-DERM HYDROCOLLOID (Hospithera)
REPLICARE ULTRA (Smith & Nephew)
SUPRASORB H (Lohmann & Rauscher)
TEGADERM HYDROCOLLOID (3M)
ULTEC PRO (Cardinal Health)

15.13.3. Pansements hydrofibres

Positionnement

- Voir 15.13.
- Les pansements hydrofibres forment au contact du liquide de la plaie un gel qui assure des conditions d'humidité optimales au niveau de la plaie. Ils ont un grand pouvoir d'absorption, et peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours. Ce pansement peut recouvrir les berges de la plaie. Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.

Indications (synthèse du RCP)

- T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
- I: pas d'infection.
- M: exsudat modéré à abondant.
- E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements. Ils peuvent aussi être utilisés en cas de creusement des berges de la plaie.

Contre-indications

- Peu ou pas d'exsudat.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 15.13.

Pour plus de détails concernant les spécialités, voir www.cbip.be/pansements.hydrofibres

AQUACEL (Convatec)
AQUACEL-AG (Convatec)
DURAFIBER (Smith & Nephew)
SUPRASORB LIQUACEL (Lohmann & Rauscher)

15.13.4. Hydrogels

Positionnement

- Voir 15.13.
- Les hydrogels sont constitués de polymères hydrophiles qui retiennent et libèrent de l'eau. Les plaies sèches et fibreuses peuvent ainsi être hydratées et les tissus nécrotiques débridés par humidification. Les hydrogels ont un pouvoir d'absorption limité et leur effet rafraîchissant calme la douleur. Certains hydrogels sous forme de plaques contiennent à la face externe une couche de polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes. Les hydrogels peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours, sauf en cas de contamination majeure. Il n'est pas prouvé que l'ajout de miel à des hydrogels accélère davantage la guérison.

Indications (synthèse du RCP)

- T: nécrose adhérente étendue que l'on souhaite humidifier.
- I: pas d'infection.
- M: peu ou pas d'exsudat.
- E: épithélialisation facilement stimulant.

Contre-indications

- Exsudat modéré à abondant.
- Plaies infectées.

Effets indésirables et précautions particulières

- Voir 15.13.

Pour plus de détails concernant les spécialités, voir www.cbip.be/ hydrogels

CURAFIL (Cardinal Health)
DUODERM HYDROGEL (Convatec)
HYDROSORB (Hartmann)
INTRASITE (Smith & Nephew)
L-MESITRAN (Medeco)
NORMLGEL (Mölnlycke)
NU-GEL (Hospithera)
PURILON (Coloplast)
SUPRASORB G (Lohmann & Rauscher)
TEGADERM HYDROGEL (3M)

15.13.5. Pansements hydrocellulaires

Positionnement

– Voir 15.13.
– Les pansements hydrocellulaires sont constitués d'un coussin de mousse à cellules ouvertes (généralement du polyuréthane) qui peut absorber de l'humidité de la plaie, des débris tissulaires, du pus et du tissu nécrotique. Les pansements hydrocellulaires sont couverts sur la face externe par une couche de polyuréthane perméable à l'air mais étanche aux liquides et aux germes. Une couche de contact non adhérente évite l'adhésion à la plaie et la macération des berges de la plaie. Ces pansements peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours, en fonction de l'abondance de l'exsudat et de la contamination de la plaie et de son environnement. Il n'est pas prouvé que l'ajout d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.

Indications (synthèse du RCP)

– T: absence ou quantité limitée de nécrose ou de fibrine.
– I: pas d'infection.
– M: exsudat faible à modéré.
– E: le degré d'épithélialisation n'est pas déterminant pour le choix de ces pansements.

Contre-indications

– Plaies fortement infectées.
– Pas ou trop d'exsudat.

Effets indésirables

– Voir 15.13.

Précautions particulières

– Voir 15.13.
– Certains pansements (surtout ceux avec un bord adhésif) contiennent des dérivés du colofonium avec risque de dermatite de contact.

Pour plus de détails concernant les spécialités, voir www.cbip.be/ pansements_hydrocellulaires

ALLEVYN (Smith & Nephew)
BIATAIN (Coloplast)
BIATAIN-AG (Coloplast)
BIATAIN SILICONE (Coloplast)
COPA (Cardinal Health)
MEPILEX (Mölnlycke)
MEPILEX-AG (Mölnlycke)
PERMAFOAM (Hartmann)
POLYMEM MEMBRANE (Hospithera)
SUPRASORB P (Lohmann & Rauscher)
TEGADERM FOAM (3M)
TIELLE (Hospithera)

15.13.6. Pansements interfaces

Positionnement

– Voir 15.13.
– Les pansements interfaces forment une couche de contact non adhérente avec la plaie et peuvent rester appliqués pendant plusieurs jours. En raison de leur structure à mailles aérée, ces pansements sont perméables au liquide de la plaie. Un pansement absorbant doit généralement aussi être appliqué au-dessus du pansement interface. Le pansement adsorbant doit être remplacé en cas de saturation plus fréquemment que le pansement d'interface.

Indications (synthèse du RCP)

– Plaies douloureuses chroniques où l'adhésion doit être évitée.
– Après une greffe cutanée (au niveau du site donneur et de la zone transplantée).
– Déchirure cutanée (*skin tears*).

Contre-indications

– Plaies infectées.

Effets indésirables et précautions particulières

– Voir 15.13.

Pour plus de détails concernant les spécialités, voir www.cbip.be/ pansements_interfaces

MEPISEL (Mölnlycke)
SPYCRA CONTACT (Reskin)
SPYCRA PROTECT (Reskin)
URGOTUL (Urgo)

15.13.7. Pansements au charbon

Positionnement

– Voir 15.13.
– Les pansements au charbon sont constitués d'une couche de charbon actif qui piège les bactéries Gram négatif et élimine les odeurs. Ces pansements contiennent aussi une couche absorbante, et permettent les échanges gazeux. Il n'est pas prouvé que l'ajout

d'argent à ces pansements accélère davantage la cicatrisation.

Indications (synthèse du RCP)

– Diverses plaies très malodorantes (p.ex. ulcères cancéreux).

Pour plus de détails concernant les spécialités, voir www.cbip.be/pansements_au_charbon

CARBOFLEX (Convatec)

CARBONET (Smith & Nephew)

VLIWAKTIV (Lohmann & Rauscher)

VLIWAKTIV AG (Lohmann & Rauscher)

16. Ophtalmologie

- 16.1. Anti-infectieux
- 16.2. Antiallergiques et anti-inflammatoires
- 16.3. Décongestionnants
- 16.4. Mydriatiques-cycloplégiques
- 16.5. Médicaments du glaucome
- 16.6. Anesthésiques locaux
- 16.7. Larmes artificielles
- 16.8. Agents de diagnostic en ophtalmologie
- 16.9. Médicaments utilisés en chirurgie oculaire
- 16.10. Médicaments utilisés dans la dégénérescence maculaire
- 16.11. Médicaments de la traction vitréo-maculaire

Effets indésirables

- Des réactions allergiques aux médicaments à usage ophtalmique sont fréquentes. Il convient de les distinguer des plaintes initiales.
- Des agents conservateurs sont présents dans beaucoup de médicaments à usage ophtalmique; ceux-ci peuvent, tout comme les excipients et les principes actifs, provoquer des réactions allergiques (surtout le chlorure de benzalkonium et les parabènes) et peuvent détériorer la stabilité du film lacrymal. Chez les patients qui présentent des problèmes liés au film lacrymal ou une conjonctivite allergique, il est dès lors préférable d'utiliser des produits ne contenant pas d'agent conservateur. Les agents conservateurs sont mentionnés au niveau des spécialités: thiomersal, chlorure de benzéthonium, chlorure de benzalkonium, parabènes, chlorhexidine, chlorobutanol, phénoxyéthanol, cétrimide, bromure de benzododécinium, polyquad.
- Les onguents ophtalmiques peuvent détériorer la stabilité du film lacrymal et aggraver la sécheresse des yeux.
- Les médicaments administrés par voie locale peuvent en théorie provoquer les mêmes effets indésirables que lors de leur administration par voie systémique. Ce risque est généralement minime étant donné que la quantité qui atteint la circulation générale est faible. Si ce risque est quand même important pour certains médicaments à usage ophtalmique, cela est mentionné.

Précautions particulières

- Lentilles de contact: lors de l'instillation de gouttes oculaires, le port de lentilles de contact souples est contre-indiqué, à moins que l'objectif ne soit de maintenir les lentilles hydratées. Les lentilles peuvent être remises en place au plus tôt 15 minutes après l'instillation du collyre. Lors de certains traitements ophtalmiques locaux (p.ex. par des corticostéroïdes), le port de lentilles de contact (souples et dures) est contre-indiqué.
- Suspensions ophtalmiques: certaines préparations à base de corticostéroïdes, de corticostéroïdes + antibiotiques, d'antiallergiques et de médicaments contre le glaucome sont des suspensions; il est important de bien les secouer avant utilisation.
- Le risque d'effets systémiques peut être limité en exerçant une pression au niveau du canal lacrymonasal à l'angle interne de l'œil pendant 1 à 2 minutes et en gardant les yeux fermés (sans cligner).
- Les conditionnements ne peuvent pas être utilisés au-delà d'un mois après ouverture (et pas au-delà de 24 heures pour les spécialités à usage unique).

16.1. ANTI-INFECTIEUX

Il s'agit des antiseptiques, des antibiotiques et des antiviraux. Un certain nombre de produits proposés dans les infections oculaires ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont pas mentionnés ici.

Certaines préparations reprises dans ce chapitre sont également utilisées en

oto-rhino-laryngologie et sont alors administrées par voie nasale ou dans l'oreille.

Positionnement

– Les médicaments anti-infectieux mentionnés ici ne sont indiqués que pour les infections bactériennes ou virales de la conjonctive et du segment antérieur de l'œil. La conjonctivite bactérienne ou virale est une affection qui

guérit souvent spontanément et ne nécessite habituellement pas de traitement anti-infectieux.

– Ces médicaments sont inefficaces dans les infections mycosiques et dans les affections allergiques.

– Antibiotiques et antiseptiques

- En première ligne, les préparations à base de chloramphénicol ou selon BAPCOC de tétracyclines ou d'acide fusidique sont les premiers choix. Il n'y a plus de spécialité monocomposée à base de chloramphénicol. L'utilisation d'associations d'antibactériens et de corticostéroïdes n'est que très rarement indiquée en première ligne.

- Les quinolones sont efficaces, mais il vaut mieux les éviter étant donné le risque de développement de résistances. Elles ont une place dans le traitement des conjonctivites aiguës infectieuses chez des patients porteurs de lentilles de contact.

- La gentamicine et la tobramycine doivent être réservées aux infections à *Pseudomonas aeruginosa* et aux cas où l'antibiogramme montre que le germe responsable suspecté n'est sensible qu'à ces antibiotiques.

- La place des antiseptiques n'est pas claire. Les sels de mercure et le nitrate d'argent, présents dans quelques produits en vente libre, n'ont plus de place en thérapeutique.

- On évitera autant que possible d'utiliser localement des antibactériens qui sont également utilisés par voie systémique, étant donné que l'utilisation locale peut donner lieu à des réactions d'hypersensibilité lors d'une utilisation ultérieure par voie systémique, et au développement de résistances.

- Des prélèvements avec cultures peuvent aider à choisir l'antibiotique le mieux adapté.

- L'association d'un corticostéroïde est rarement indiquée, sauf en période postopératoire.

– Antiviraux

- L'aciclovir et le ganciclovir ne peuvent être utilisés que dans les infections virales prouvées (le plus souvent herpétiques, voir *Folia de septembre 2008*). L'aciclovir est retiré du marché depuis janvier 2019.

- Un traitement local ne suffit pas en cas de zona ophtalmique; on ne sait pas s'il est utile d'associer un traitement local à un traitement antiviral systémique [voir la Fiche de transparence «Zona»]. En cas d'uvéïte ou de kératite herpétique, des corticostéroïdes locaux sont parfois associés au traitement antiviral.

Contre-indications

– Bacitracine + néomycine: insuffisance rénale.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophthalmologie

– Allergie (surtout avec la néomycine et la framycétine).

– La notion selon laquelle l'application locale de chloramphénicol comporterait un risque d'anémie aplastique a été abandonnée.

– L'emploi prolongé d'antiviraux par voie locale peut donner lieu à une kératite superficielle.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

– En cas de conjonctivite, il faut traiter les deux yeux, et ce jusqu'à 48 heures après disparition des symptômes.

– Certains médicaments anti-infectieux, entre autres ceux contenant du chloramphénicol, doivent être conservés au réfrigérateur.

16.1.1. Antiseptiques

DESOMEDINE (Bausch & Lomb)

hexamidine, diisétionate	
collyre sol. (unidose) [sans cons.]	
10 x 0,6 mg/0,6 ml	7,62 €
collyre sol. [sans cons.]	
1 x 10 ml 1 mg/1 ml	7,62 €

16.1.2. Antibiotiques

Acide fusidique

FUCITHALMIC (Amdipharm)

acide fusidique	
gel oph.	
5 g 10 mg/1 g	7,48 €
(contient: benzalkonium chlorure)	

Quinolones

CILOXAN (Novartis Pharma)

ciprofloxacine (chlorhydrate)	
gtts sol. auric./oph.	
5 ml 3 mg/1 ml	R/b $\text{\textcircled{O}}$
(contient: benzalkonium chlorure)	7,42 €

KANAVIG (Novartis Pharma)

moxifloxacine (chlorhydrate)	
collyre sol. [sans cons.]	
5 ml 5 mg/1 ml	R/
	16,08 €

TRAFLOXAL (Bausch & Lomb)

ofloxacine	
collyre sol. (unidose) EDO [sans cons.]	
30 x 1,5 mg/0,5 ml	R/
collyre sol.	
5 ml 3 mg/1 ml	R/b $\text{\textcircled{O}}$
(contient: benzalkonium chlorure)	7,25 €
pommade oph. [sans cons.]	
3 g 3 mg/1 g	R/
	5,02 €

Tétracyclines

AUREOMYCIN (BePharBel)

chlortétracycline, chlorhydrate pommade opht. [sans cons.] 5 g 10 mg/1 g	7,69 €
--	--------

Tobramycine

TOBRAVISC (Novartis Pharma)

tobramycine collyre sol. 5 ml 3 mg/1 ml R/b \square	8,88 €
(contient: benzododécinium bromure)	

TOBEX (Novartis Pharma)

tobramycine collyre sol. 5 ml 3 mg/1 ml R/b \square	8,88 €
(contient: benzalkonium chlorure)	
pommade opht. 3,5 g 3 mg/1 g R/b \square	7,81 €
(contient: chlorobutanol)	

Associations d'antibiotiques

NEOBACITRACINE (BePharBel) \square \square

bacitracine 500 UI/1 ml néomycine (sulfate) 5 mg/1 ml gts susp. (pdr + solv.) auric./cut./nas./opht. 10 ml R/c \square	9,56 €
(contient: phénoxyéthanol)	

TERRAMYCINE + POLYMYXINE B (Pfizer)

oxytétracycline (chlorhydrate) 5 mg/1 g polymyxine B (sulfate) 10.000 UI/1 g pommade opht. [sans cons.] 3,5 g	7,50 €
--	--------

16.1.3. Antiviraux

VIRGAN (Thea)

ganciclovir gel opht. 5 g 1,5 mg/1 g R/b \dagger \square	14,91 €
(contient: benzalkonium chlorure)	

16.2. ANTIALLERGIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRES

Positionnement

– Le traitement local de l'inflammation ne représente souvent qu'une partie du traitement, étant donné qu'une inflammation oculaire peut relever de différentes causes (infectieuse, allergique, traumatique, auto-immune, chirurgicale, ...).

– Rhino-conjonctivite allergique:

- Voir 12.4.1. et Fiche de transparence «Rhume des foins»
- Dans la conjonctivite allergique, la première étape consiste à éviter l'allergène responsable. L'application d'une solution de sérum physiologique (gouttes, spray) ou de compresses imprégnées d'eau froide peut soulager temporairement les symptômes.

• L'utilisation de gouttes pour usage nasal à base de corticostéroïdes (voir 17.3.2.3.) a clairement un effet favorable sur les symptômes oculaires du rhume des foins.

• Des antihistaminiques H_1 à usage systémique (voir 12.4.1.) sont souvent administrés.

• L'administration oculaire d'antiallergiques, les antihistaminiques H_1 et les inhibiteurs de la libération des médiateurs (voir 16.2.3.), peut être envisagée lorsque les symptômes de conjonctivite persistent malgré les autres traitements ou en présence uniquement de symptômes oculaires.

• L'administration oculaire de corticostéroïdes ne doit se faire qu'exceptionnellement et pendant une courte durée.

• L'usage des AINS dans la conjonctivite allergique est peu fondé.

– L'utilisation d'associations d'antibactériens et de corticostéroïdes est rarement indiquée, en général uniquement en période postopératoire. Une évaluation régulière est nécessaire afin de passer éventuellement à un traitement par un seul principe actif.

16.2.1. Corticostéroïdes

Positionnement

– Voir 16.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Inflammation non infectieuse du segment antérieur de l'œil.

– Traumatismes dus à des agents physiques ou chimiques.

Contre-indications

– Infections au niveau de l'œil. Cependant, lorsque l'agent infectieux est traité de façon efficace l'usage de corticoïdes est indiqué pour réduire les phénomènes inflammatoires secondaires à l'infection dans certaines situations.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophthalmologie

– L'immunodépression locale induite par les gouttes contenant des corticostéroïdes augmente le risque de (sur)infection virale, bactérienne et fongique, surtout au niveau de la cornée.

– Réactions allergiques.

– Élévation de la pression intra-oculaire.

– Glaucome et cataracte en cas d'usage prolongé.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

– Lors d'un traitement local prolongé par des corticostéroïdes, un suivi ophtalmologique régulier s'impose (entre autres mesure de la pression intra-oculaire).

DEXAMGEL (Bausch & Lomb) Ⓢ

dexaméthasone, phosphate sodique
gel opht.
5 g 0,985 mg/1 g R/ 9,72 €
(contient: benzododécinium chlorure)

FLUACORT (Meda Pharma) Ⓢ

fluorométholone
collyre susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b Ⓢ 6,84 €
(contient: benzalkonium chlorure)

FLUCON (Novartis Pharma) Ⓢ

fluorométholone
collyre susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b Ⓢ 8,82 €
(contient: benzalkonium chlorure)

FML LIQUIFILM (Allergan) Ⓢ

fluorométholone
collyre susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b Ⓢ 7,08 €
(contient: benzalkonium chlorure)

MAXIDEX (Novartis Pharma) Ⓢ

dexaméthasone
collyre susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b Ⓢ 6,57 €
(contient: benzalkonium chlorure)
pommade opht.
3,5 g 1 mg/1 g R/ 10,25 €
(contient: parabènes)

MONOFREE DEXAMETHASON (Thea) Ⓢ

dexaméthasone, phosphate sodique
collyre sol. (unidose) [sans cons.]
20 x 0,4 mg/0,4 ml R/b Ⓢ 11,30 €

PRED (Allergan) Ⓢ

prednisolone, acétate
collyre susp. Forte
5 ml 10 mg/1 ml R/b Ⓢ 7,70 €
(contient: benzalkonium chlorure)

SOFTACOR (Thea) Ⓢ

hydrocortisone, phosphate sodique
collyre sol. (unidose) [sans cons.]
30 x 1,34 mg/0,4 ml R/ 16,79 €

16.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Positionnement

– Voir 16.2.

Indications (synthèse du RCP)

– Inflammation de la conjonctive et du segment antérieur de l'œil.
– Prévention et traitement de l'inflammation en chirurgie [voir *Folia de mai* 2015].

Effets indésirables

– Voir 16. Ophtalmologie
– Réactions locales (douleur, prurit, sensation de corps étranger dans l'œil).
– Élévation de la pression intraoculaire.

– Ulcérations de la cornée, saignements, retard de cicatrisation.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophtalmologie

ACULARE (Allergan)

kétorolac, trométamol
collyre sol.
10 ml 5 mg/1 ml R/b Ⓢ 7,93 €
(contient: benzalkonium chlorure)

DICLOABAK (Thea)

diclofénac, sodium
collyre sol. [sans cons.]
10 ml 1 mg/1 ml R/b Ⓢ 9,41 €

INDOCOLLYRE (Bausch & Lomb)

indométacine
collyre sol.
5 ml 1 mg/1 ml R/b Ⓢ 8,61 €
(contient: thiomersal)

NEVANAC (Novartis Pharma)

népalafénac
collyre susp.
3 ml 3 mg/1 ml R/ 36,70 €
(contient: benzalkonium chlorure)

PRANOX (Meda Pharma)

pranoprophène
collyre sol.
5 ml 1 mg/1 ml R/b Ⓢ 7,94 €
(contient: benzalkonium chlorure)

16.2.3. Antiallergiques

Positionnement

– Voir 16.2.

– Les antihistaminiques H₁ et les inhibiteurs de la libération de médiateurs en usage local améliorent les symptômes ophtalmiques, ils sont en général sûrs et bien supportés.

– L'effet des antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique apparaît après quelques minutes.

– L'acide cromoglicique (cromoglicite sodique) et le lodoxamide sont des inhibiteurs de la libération de médiateurs, ils n'agissent qu'en prévention et seulement après quelques semaines; c'est pourquoi ils doivent être instaurés dès le début de la saison pollinique.

Effets indésirables et précautions particulières

– Voir 16. Ophtalmologie

– Douleur oculaire, vision floue, œdème des paupières, conjonctivite, larmoiements des yeux, irritation et prurit oculaires (difficiles à distinguer des symptômes de l'allergie sous-jacente).

Antihistaminiques H₁

<i>ALLERGODIL (Meda Pharma)</i>			
azélastine, chlorhydrate collyre sol. 6 ml 0,5 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)			13,29 €
<i>ALTRIABAK (Thea)</i>			
kétotifène (hydrogénofumarate) collyre sol. [sans cons.] 5 ml 0,25 mg/1 ml	R/		13,88 €
<i>AZELASTIN-COMOD (Ursapharm)</i>			
azélastine, chlorhydrate collyre sol. [sans cons.] 10 ml 0,5 mg/1 ml			12,99 €
<i>LIVOSTIN (Johnson & Johnson Consumer)</i>			
lévocabastine (chlorhydrate) collyre susp. 4 ml 0,5 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)			14,14 €
<i>OPATANOL (Novartis Pharma)</i>			
olopatadine (chlorhydrate) collyre sol. 5 ml 1 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	R/		13,81 €
<i>RELESTAT (Allergan)</i>			
épinastine, chlorhydrate collyre sol. 5 ml 0,5 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	R/		10,81 €

Inhibiteurs de la libération de médiateurs

<i>ALLEOPHTA (Sanofi Belgium)</i>			
cromogliclate, disodium collyre sol. Unidosis [sans cons.] 20 x 6 mg/0,3 ml			8,95 €
<i>ALLERGO-COMOD (Ursapharm)</i>			
cromogliclate, disodium collyre sol. [sans cons.] 10 ml 20 mg/1 ml			9,98 €
<i>ALOMIDE (Novartis Pharma)</i>			
lodoxamide, trométamol collyre sol. 5 ml 1,78 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	R/		5,85 €
<i>CROMABAK (Thea)</i>			
cromogliclate, disodium collyre sol. [sans cons.] 10 ml 20 mg/1 ml			10,17 €
<i>OPTICROM (Melisana)</i>			
cromogliclate, disodium collyre sol. 10 ml 20 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)			10,87 €

16.2.4. Corticostéroïdes + antibiotiques**Positionnement**

– Voir 16.2.

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

– Voir 16. Ophtalmologie, 16.1. et 16.2.1.

<i>DE ICOL (Meda Pharma) Ⓞ</i>			
dexaméthasone, phosphate sodique 1 mg/1 ml chloramphénicol 4 mg/1 ml collyre sol. 5 ml (contient: parabènes)		R/b ○	7,39 €
<i>DETOBRA (Meda Pharma) Ⓞ</i>			
dexaméthasone 1 mg/1 ml tobramycine 3 mg/1 ml collyre susp. 5 ml (contient: benzalkonium chlorure)		R/b ⊕	7,11 €
<i>DEXAGENTA-POS (Ursapharm) Ⓞ</i>			
gentamicine, sulfate 5 mg/1 ml dexaméthasone, phosphate sodique 1 mg/1 ml collyre sol. 5 ml (contient: benzalkonium chlorure)		R/b ⊕	7,24 €
<i>MAXITROL (Novartis Pharma) Ⓞ</i>			
dexaméthasone 1 mg/1 ml néomycine, sulfate 3.500 UI/1 ml polymyxine B, sulfate 6.000 UI/1 ml collyre susp. 5 ml (contient: benzalkonium chlorure)		R/b ○	7,90 €
pommade opht. 3,5 g (contient: parabènes)		R/b ○	7,10 €
<i>TERRA-CORTRIL + POLYMYXINE B (Pfizer) Ⓞ</i>			
hydrocortisone, acétate 10 mg/1 g oxytétracycline (chlorhydrate) 5 mg/1 g polymyxine B (sulfate) 10.000 UI/1 g pommade auric./opht. [sans cons.] 3,5 g		R/b ○	6,64 €
hydrocortisone, acétate 17 mg/1 g oxytétracycline (chlorhydrate) 5,7 mg/1 g polymyxine B (sulfate) 11.400 UI/1 g gts susp. auric./opht. [sans cons.] 5 ml		R/b ○	7,17 €
<i>TOBRADEX (Novartis Pharma) Ⓞ</i>			
tobramycine 3 mg/1 ml dexaméthasone 1 mg/1 ml collyre susp. 5 ml (contient: benzalkonium chlorure)		R/b ○	8,88 €
tobramycine 3 mg/1 g dexaméthasone 1 mg/1 g pommade opht. 3,5 g (contient: chlorobutanol)		R/b ○	7,72 €

16.3. DÉCONGESTIONNANTS**Positionnement**

– La place de ces produits n'est pas établie et leur utilisation est à déconseiller. En cas d'irritation banale des conjonctives, les larmes artificielles sont préférables.

Contre-indications

– Glaucome à angle fermé ou risque de glaucome à angle fermé.

Effets indésirables

- Voir 16. *Ophtalmologie*
- Effet rebond avec vasodilatation secondaire et hyperémie conjonctivale.
- Cycloplégie et mydriase, avec risque de crise de glaucome à angle fermé chez les patients prédisposés.

Précautions particulières

- Voir 16. *Ophtalmologie*
- Ne pas utiliser plus d'une semaine (risque d'hyperémie conjonctivale de rebond).

NAPHCN (Novartis Pharma)

naphazoline, chlorhydrate collyre sol. Forte 15 ml 1 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	4,83 €
---	--------

NAPHCN-A (Novartis Pharma)

naphazoline, chlorhydrate 0,25 mg/1 ml phéniramine, maléate 3 mg/1 ml collyre sol. 15 ml (contient: benzalkonium chlorure)	9,22 €
--	--------

VISINE (Johnson & Johnson Consumer)

tétrazoline, chlorhydrate collyre sol. 10 ml 0,5 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	4,81 €
---	--------

16.4. MYDRIATIQUES - CYCLOPLÉGIQUES

L'atropine, le cyclopentolate et le tropicamide sont des anticholinergiques; la phényléphrine est un sympathicomimétique.

Indications (synthèse du RCP)

- A des fins diagnostiques lors de l'examen de la réfraction et du fond de l'œil.
- Traitement de la kératite et de l'uvéite.
- Après certaines interventions oculaires.

Effets indésirables

- Voir 16. *Ophtalmologie*
- Troubles visuels temporaires pouvant, suivant le produit utilisé, persister pendant quelques heures à plus de 10 jours.
- Élévation de la pression intra-oculaire.
- Effets anticholinergiques et sympathicomimétiques systémiques.
- Phényléphrine: vasodilatation secondaire.

Précautions particulières

- Voir 16. *Ophtalmologie*
- La prudence s'impose en cas de glaucome à angle fermé ou de risque d'un tel glaucome.

– Les troubles visuels provoqués par la cycloplégie et la mydriase peuvent poser des problèmes lors de la conduite d'un véhicule.

– Des effets systémiques sont surtout à craindre chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

Atropine*ISOPTO-ATROPINE (Alcon)*

atropine, sulfate collyre sol. 5 ml 10 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	R/ 6,82 €
---	--------------

Cyclopentolate*CYCLOGYL (Novartis Pharma)*

cyclopentolate, chlorhydrate collyre sol. 10 ml 10 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	R/ 5,96 €
---	--------------

CYCLOPENTOLATE CHLORHYDRATE MINIMS (Bausch & Lomb)

cyclopentolate, chlorhydrate collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 2,5 mg/0,5 ml	R/ 19,02 €
---	---------------

Phényléphrine*PHENYLEPHRINE (Thea)*

phényléphrine, chlorhydrate collyre sol. 10 ml 150 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	R/ 6,68 €
---	--------------

PHENYLEPHRINE CHLORHYDRATE MINIMS (Bausch & Lomb)

phényléphrine, chlorhydrate collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 50 mg/0,5 ml	R/ 19,02 €
---	---------------

Tropicamide*MONOFREE TROPICAMIDE (Thea)*

tropicamide collyre sol. (unidose) [sans cons.] 20 x 2 mg/0,4 ml	R/ 12,11 €
--	---------------

MYDRIACYL (Novartis Pharma)

tropicamide collyre sol. 15 ml 5 mg/1 ml 15 ml 10 mg/1 ml (contient: benzalkonium chlorure)	R/ R/ 6,92 € 9,97 €
---	------------------------------

TROPICOL (Thea)

tropicamide collyre sol. 10 ml 5 mg/1 ml (contient: benzododécinium bromure)	R/ 5,04 €
---	--------------

Associations*MYDRANE (Thea)*

tropicamide 0,04 mg/0,2 ml phényléphrine, chlorhydrate 0,62 mg/0,2 ml lidocaïne, chlorhydrate 2 mg/0,2 ml sol. inj. i.camér. [amp.] 20 x 0,6 ml	R/ 222,20 €
---	----------------

MYDRIASERT (Thea)

phényléphrine, chlorhydrate 5,4 mg
tropicamide 0,28 mg
insert oph.

1	R/	10,60 €
20	R/	137,39 €

16.5. MÉDICAMENTS DU GLAUCOME

Positionnement

– Dans le traitement d'urgence de la crise aiguë de glaucome à angle fermé, on utilise des cholinomimétiques par voie locale ainsi que des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie systémique (voir 1.4.3.).

– Dans le traitement médicamenteux du glaucome à angle ouvert, on utilise un ou plusieurs médicaments à usage local appartenant aux classes suivantes:

- β -bloquants et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui freinent la production d'humeur aqueuse;
- cholinomimétiques et analogues des prostaglandines qui facilitent l'évacuation de l'humeur aqueuse;
- α -sympathomimétiques qui influencent à la fois la production et l'évacuation de l'humeur aqueuse;
- Les β -bloquants et les analogues des prostaglandines sont un premier choix.
- Les autres médicaments peuvent être indiqués en cas de contre-indication ou de réponse insuffisante aux β -bloquants ou aux analogues des prostaglandines.

16.5.1. Cholinomimétiques

Positionnement

– Voir 16.5.

Contre-indications

– Iritis aigu et autres affections dans lesquelles le myosis est indésirable.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophthalmologie
– Diminution temporaire de l'acuité visuelle avec des répercussions possibles sur l'aptitude à conduire, myopie transitoire (principalement chez les personnes jeunes) et irritation locale.
– Céphalées.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

Pilocarpine

PILOCARPINE-ISOPTO (Novartis Pharma)

pilocarpine, chlorhydrate		
collyre sol.		
15 ml 10 mg/1 ml	b O	5,79 €
15 ml 20 mg/1 ml	b O	6,12 €
15 ml 40 mg/1 ml		5,79 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

16.5.2. Bêta-bloquants

Positionnement

– Voir 16.5.

Contre-indications

– Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.
– Asthme (surtout pour les β -bloquants non cardio-sélectifs); la BPCO est une contre-indication relative pour les β -bloquants non cardio-sélectifs [voir *Folia de février 2012*].
– Bradycardie sinusale.
– Insuffisance cardiaque non contrôlée.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophthalmologie
– Effets indésirables systémiques des β -bloquants (entre autres bradycardie et bronchospasme, voir 1.5.). La prudence s'impose donc chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et les patients asthmatiques. Après l'application, comprimer le canal nasolacrimal pendant 1 à 2 minutes au niveau de l'angle interne de l'œil et maintenir les yeux fermés sans cligner pour minimiser l'absorption systémique.

Interactions

– Diminution de l'effet des β_2 -mimétiques en inhalation en cas d'association à des β -bloquants sous forme de gouttes oculaires (surtout les non sélectifs: cartéolol, lévobunolol, timolol).

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

Bétaxolol

BETOPTIC (Novartis Pharma) ©

bétaxolol (chlorhydrate)		
collyre susp. (unidose) S. [sans cons.]		
60 x 0,625 mg/0,25 ml R/		24,28 €
collyre susp. S.		
5 ml 2,5 mg/1 ml	R/b O	8,50 €
(contient: benzalkonium chlorure)		
collyre sol.		
5 ml 5 mg/1 ml	R/b O	7,65 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

Cartéolol

ARTEOPTIC (Bausch & Lomb) Ⓢ
 cartéolol, chlorhydrate
 collyre lib. prol. LA
 3 x 3 ml 20 mg/1 ml R/b ○ 19,82 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

ARTEOPTIC (PI-Pharma) Ⓢ
 cartéolol, chlorhydrate
 collyre lib. prol. LA
 3 x 3 ml 20 mg/1 ml R/b ○ 19,82 €
 (contient: benzalkonium chlorure; importation
 parallèle)

CARTEABAK (Thea) Ⓢ
 cartéolol, chlorhydrate
 collyre sol. [sans cons.]
 1 x 5 ml 20 mg/1 ml R/ 10,15 €

CARTEOL (Meda Pharma) Ⓢ
 cartéolol, chlorhydrate
 collyre sol.
 1 x 5 ml 10 mg/1 ml R/b ○ 10,63 €
 3 x 5 ml 20 mg/1 ml R/b ○ 20,29 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

Lévobunolol

BETAGAN (Allergan) Ⓢ
 lévobunolol, chlorhydrate
 collyre sol.
 5 ml 5 mg/1 ml R/b ○ 8,38 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

Timolol

GELTIM (Thea) Ⓢ
 timolol (maléate)
 gel (unidosé) oph. [sans cons.]
 90 x 0,4 mg/0,4 g R/b ○ 20,45 €

TIMABAK (Thea) Ⓢ
 timolol (maléate)
 collyre sol. [sans cons.]
 5 ml 2,5 mg/1 ml R/b ⊕ 9,06 €
 5 ml 5 mg/1 ml R/b ○ 9,39 €

TIMO-COMOD (Ursapharm) Ⓢ
 timolol (maléate)
 collyre sol. [sans cons.]
 10 ml 5 mg/1 ml R/b ⊕ 10,10 €

TIMOLOL FALCON (Novartis Pharma) Ⓢ
 timolol (maléate)
 collyre sol.
 5 ml 5 mg/1 ml R/b ⊕ 5,93 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

TIMOPTOLGEL (Santen) Ⓢ
 timolol (maléate)
 collyre lib. prol. Ocumeter Plus
 2,5 ml 5 mg/1 ml R/b ⊕ 7,93 €
 (contient: benzododécinium bromure)

16.5.3. Alpha-sympathicomimétiques**Positionnement**

– Voir 16.5.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophthalmologie

– Conjonctivite allergique (surtout avec l'apraclonidine).

– Sécheresse de la bouche, sédation, malaise général: rare.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

ALPHAGAN (Allergan)

brimonidine, tartrate
 collyre sol.
 1 x 5 ml 2 mg/1 ml R/ 18,84 €
 3 x 5 ml 2 mg/1 ml R/b ○ 23,68 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

IOPIDINE (Novartis Pharma)

apraclonidine (chlorhydrate)
 collyre sol.
 5 ml 5 mg/1 ml R/ 13,46 €
 (utilisé dans le cadre d'un traitement au laser du
 segment antérieur de l'œil; contient: benzalkonium chlorure)

16.5.4. Analogues des prostaglandines**Positionnement**

– Voir 16.5.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophthalmologie

– Accentuation de la pigmentation de l'iris et des paupières; hypertrichose des cils.

– Récidive ou réactivation d'une uvéite.

– Suspicion d'un œdème maculaire cystoïde chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'inflammation intra-oculaire, pseudophakie et aphakie.

– Rares réactions d'hypersensibilité.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

Bimatoprost

BIMATOPROST EG (Eurogenerics)
 bimatoprost
 collyre sol.
 3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/b ⊕ 18,89 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

BIMATOPROST SANDOZ (Sandoz)
 bimatoprost
 collyre sol.
 3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/b ⊕ 18,89 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

LUMIGAN (Allergan)

bimatoprost
 collyre sol. (unidosé) [sans cons.]
 30 x 0,12 mg/0,4 ml R/ 29,81 €
 90 x 0,12 mg/0,4 ml R/b! ○ 35,57 €
 collyre sol.
 3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/ 37,27 €
 (contient: benzalkonium chlorure)

Latanoprost

LATANOPROST EG (Eurogenerics)

latanoprost collyre sol.		
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	10,29 €
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	18,14 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

LATANOPROST PFIZER (Pfizer)

latanoprost collyre sol.		
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/	14,47 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

LATANOPROST SANDOZ (Sandoz)

latanoprost collyre sol.		
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	17,79 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

LATANOTEARS (Meda Pharma)

latanoprost collyre sol.		
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	18,43 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

MONOPROST (Thea)

latanoprost collyre sol. (unidose) [sans cons.]		
90 x 10 µg/0,2 ml	R/b! ⊖	29,83 €
collyre sol. [sans cons.]		
1 x 6 ml 50 µg/1 ml	R/b! ⊖	29,83 €

XALATAN (Pfizer)

latanoprost collyre sol.		
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	10,68 €
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	18,43 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

Tafluprost

SAFLUTAN (Santen)

tafluprost collyre sol. (unidose) [sans cons.]		
30 x 4,5 µg/0,3 ml	R/	31,06 €

Travoprost

TRAVATAN (Novartis Pharma)

travoprost collyre sol.		
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml	R/b ⊙	23,29 €
(contient: polyquad)		

TRAVOPROST EG (Eurogenerics)

travoprost collyre sol.		
1 x 2,5 ml 40 µg/1 ml	R/b ⊖	9,22 €
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml	R/b ⊖	18,62 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

TRAVOPROST SANDOZ (Sandoz)

travoprost collyre sol.		
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml	R/b ⊖	18,62 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

16.5.5. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique**Positionnement**

– Voir 16.5.

Contre-indications

- Acidose hyperchlorémique.
- Allergie aux sulfamidés.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique.

Effets indésirables

- Voir 16. Ophthalmologie
- Réactions locales telles qu'irritation, hyperémie conjonctivale, vue trouble.
- Goût amer.
- Rare: réactions d'hypersensibilité; réactions générales (fatigue).

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

AZOPT (Novartis Pharma) 𐄂𐄂

brinzolamide collyre susp.		
5 ml 10 mg/1 ml	R/b ⊙	13,62 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

TRUSOPT (Santen) 𐄂𐄂

dorzolamide (chlorhydrate) collyre sol. Ocumeter Plus		
5 ml 20 mg/1 ml	R/b ⊙	11,81 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

16.5.6. Associations**Positionnement**

– Voir 16.5.

Contre-indications

- Associations contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Voir 16. Ophthalmologie
- Réactions d'hypersensibilité: rare.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophthalmologie

Bêta-bloquant + alpha-sympathicomimétique

COMBIGAN (Allergan) 𐄂

brimonidine, tartrate 2 mg/1 ml timolol (maléate) 5 mg/1 ml collyre sol.		
3 x 5 ml	R/b! ⊙	43,41 €
(contient: benzalkonium chlorure)		

Bêta-bloquant + analogue des prostaglandines

DUOTRAV (Novartis Pharma) 𐄂

travoprost 40 µg/1 ml timolol (maléate) 5 mg/1 ml collyre sol.		
3 x 2,5 ml	R/b! ⊙	38,08 €
(contient: polyquad)		

GANFORT (Allergan) Ⓢ

bimatoprost 0,3 mg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol.
3 x 3 ml R/ 61,58 €
(contient: benzalkonium chlorure)

LATANOPROST-TIMOLOL APOTEX (Apotex) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol.
3 x 2,5 ml R/b ⊖ 16,97 €
(contient: benzalkonium chlorure)

LATANOPROST / TIMOLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol.
3 x 2,5 ml R/b ⊖ 17,57 €
(contient: benzalkonium chlorure)

TIMOLATEARS (Meda Pharma) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol.
3 x 2,5 ml R/b ⊖ 17,59 €
(contient: benzalkonium chlorure)

TRAVOPROST / TIMOLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ

travoprost 40 µg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol.
3 x 2,5 ml R/b ⊖ 22,68 €
(contient: benzalkonium chlorure)

XALACOM (Pfizer) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol.
3 x 2,5 ml R/b ⊖ 17,59 €
(contient: benzalkonium chlorure)

Bêta-bloquant + inhibiteur de l'anhydrase carbonique**AZARGA (Novartis Pharma) Ⓢ Ⓞ**

brinzolamide 10 mg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre susp.
3 x 5 ml R/b! ⊖ 42,17 €
(contient: benzalkonium chlorure)

COSOPT (Santen) Ⓢ Ⓞ

dorzolamide (chlorhydrate) 20 mg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol. Unit Dose [sans cons.]
60 x 0,2 ml R/b! ⊖ 19,21 €

DORZOLAMIDE / TIMOLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ Ⓞ

dorzolamide (chlorhydrate) 20 mg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol.
1 x 5 ml R/b ⊖ 9,25 €
3 x 5 ml R/b ⊖ 18,68 €
(contient: benzalkonium chlorure)

DUALKOPT (Thea) Ⓢ Ⓞ

dorzolamide (chlorhydrate) 20 mg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol. [sans cons.]
1 x 10 ml R/b! ⊖ 24,46 €

TENSOCMYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓞ

dorzolamide (chlorhydrate) 20 mg/1 ml
timolol (maléate) 5 mg/1 ml
collyre sol.
3 x 5 ml R/b ⊖ 18,68 €
(contient: benzalkonium chlorure)

Alpha-sympathicomimétique + inhibiteur de l'anhydrase carbonique**SIMBRINZA (Novartis Pharma) Ⓞ**

brinzolamide 10 mg/1 ml
brimonidine, tartrate 2 mg/1 ml
collyre susp.
3 x 5 ml R/b! ⊖ 42,94 €
(contient: benzalkonium chlorure)

16.6. ANESTHÉSQUES LOCAUX**Positionnement**

– Les anesthésiques locaux ne peuvent être utilisés en ophtalmologie qu'à des fins thérapeutiques ou diagnostiques spécifiques. Ils ne peuvent pas être remis au patient. En cas de douleur intense, il faut administrer des analgésiques par voie orale.

Effets indésirables

– Voir 16. Ophtalmologie
– Réactions allergiques.
– Lésions graves et irréversibles de la cornée.

Précautions particulières

– Voir 16. Ophtalmologie
– Des infections sous-jacentes peuvent être masquées.
– La régénération épithéliale de la cornée est ralentie.

ALCAINE (Novartis Pharma)

proxymétacaïne, chlorhydrate
collyre sol.
15 ml 5 mg/1 ml R/ 6,82 €
(contient: benzalkonium chlorure)

CHLORHYDRATE DE TETRACAINE MINIMS (Bausch & Lomb)

tétracaïne, chlorhydrate
collyre sol. (unidose) [sans cons.]
20 x 5 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

MONOFREE OXYBUPROCAINE (Thea)

oxybuprocaine, chlorhydrate
collyre sol. (unidose) [sans cons.]
20 x 1,6 mg/0,4 ml R/ 12,11 €

OXYBUPROCAINE CHLORHYDRATE MINIMS (Bausch & Lomb)

oxybuprocaine, chlorhydrate
collyre sol. (unidose) [sans cons.]
20 x 2 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

UNICAINE (Thea)

oxybuprocaine, chlorhydrate
collyre sol.
10 ml 4 mg/1 ml R/ 5,85 €
(contient: chlorhexidine)

16.7. LARMES ARTIFICIELLES**Positionnement**

– Les larmes artificielles sont appliquées plusieurs fois par jour sous forme de collyre, de gel ou d'onguent. Les larmes artificielles sous forme d'onguent sont habituellement réservées aux formes graves de sécheresse oculaire, et sont appliquées avant le coucher.

– Les larmes artificielles protègent la cornée contre le dessèchement et la détérioration des cellules épithéliales.

– Il n'est pas clair si les différences de composition engendrent des différences en termes d'efficacité.

– Il existe aussi de nombreuses larmes artificielles qui ne sont pas enregistrées comme médicaments.

Effets indésirables et précautions particulières

– Voir 16. Ophtalmologie

Carbomère*LACRINORM (Bausch & Lomb)*

carbomère
gel opht.
10 g 2 mg/1 g 7,69 €
(contient: benzalkonium chlorure)

LIPOSIC (Bausch & Lomb)

carbomère
gel opht.
10 g 2 mg/1 g 7,29 €
(contient: cétrimide)

OCUGEL (Meda Pharma)

carbomère
gel (unidose) opht. [sans cons.]
20 x 1 mg/0,4 g 10,16 €
gel opht.
10 g 2,5 mg/1 g 8,84 €
(contient: benzalkonium chlorure)

THILO-TEARS (Novartis Pharma)

carbomère
gel opht.
10 g 3 mg/1 g 9,60 €
(contient: benzalkonium chlorure)

VIDISIC (Bausch & Lomb)

carbomère
gel opht.
10 g 2 mg/1 g 7,69 €
(contient: cétrimide)

Dextran + hypromellose*AUGVERZ (Alcon)*

dextran 1 mg/1 ml
hypromellose 3 mg/1 ml
collyre sol.
10 ml 7,62 €
(contient: polyquad)

TEARS NATURALE (Novartis Pharma)

dextran 1 mg/1 ml
hypromellose 3 mg/1 ml
collyre sol.
15 ml 5,70 €
(contient: benzalkonium chlorure)

Hypromellose*ISOPTO TEARS (Novartis Pharma)*

hypromellose
collyre sol.
15 ml 5 mg/1 ml 4,21 €
(contient: benzalkonium chlorure)

Povidone*OCULOTECT (Novartis Pharma)*

povidone
collyre sol. (unidose) [sans cons.]
20 x 20 mg/0,4 ml 7,04 €
collyre sol.
10 ml 50 mg/1 ml 6,06 €
(contient: benzalkonium chlorure)

SICCAGENT (Novartis Pharma)

povidone
collyre sol.
10 ml 20 mg/1 ml 6,51 €
(contient: benzalkonium chlorure)

Autres larmes artificielles*DURATEARS (Novartis Pharma)*

lanoline (liquide) 30 mg/1 g
paraffine (liquide) 30 mg/1 g
vaseline 940 mg/1 g
pommade opht. [sans cons.]
3,5 g 5,61 €

16.8. AGENTS DE DIAGNOSTIC EN OPHTALMOLOGIE*FLUORESCEINE FAURE (SERB)*

fluorescéine, sodium
sol. inj. i.v. [amp.]
10 x 500 mg/5 ml R/ 42,90 €

FLUORESCEINE SODIQUE MINIMS

(Bausch & Lomb)
fluorescéine, sodium
collyre sol. (unidose) [sans cons.]
20 x 10 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

FLUORESCEINE SODIUM STEROP (Sterop)

fluorescéine, sodium
sol. inj. i.v. [amp.]
10 x 1 g/5 ml R/ 61,88 €
100 x 1 g/5 ml R/ 503,88 €

TRIESENCE (Novartis Pharma) ®

triamcinolone, acétonide
susp. inj. i.vitr. [flac.]
1 x 40 mg/1 ml R/ 100,30 €

16.9. MÉDICAMENTS UTILISÉS EN CHIRURGIE OCULAIRE**Contre-indications**

– Povidone iodée: utilisation concomitante d'autres médicaments antimicrobiens à usage oculaire ou de prépara-

tions ophtalmiques contenant du thiomersal; nouveaux-nés prématurés.

– Dexaméthasone: infection oculaire ou péri-oculaire, glaucome avancé non contrôlé.

APROKAM (Thea)

céfuroxime (sodium)
sol. inj. (pdr) i.camér. [flac.] R/ 116,20 €
10 x 50 mg

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidone iodée
sol. irrig. oph. [sans cons.] 40,34 €
20 x 20 ml 50 mg/1 ml

MIOSTAT (Alcon)

carbacol
sol. inj. i.ocul. [flac.] U.H. [133 €]
12 x 0,15 mg/1,5 ml

OZURDEX (Allergan) Ⓢ ∇

dexaméthasone
implant i.vitr. [pistolet pour implant] U.H. [1.048 €]
1 x 700 µg

POVIDONE IODINE MINIMS (Bausch & Lomb)

povidone iodée
collyre sol. (unidosé) [sans cons.] 27,72 €
20 x 25 mg/0,5 ml R/

XIMARACT (Bausch & Lomb)

céfuroxime (sodium)
sol. inj. (pdr) i.camér. [flac.] R/ 17,68 €
1 x 50 mg

– La vertéporfine provoque, après son activation par la lumière en présence d'oxygène, la formation de radicaux libres qui entraînent des lésions cellulaires au niveau de l'endothélium des néovaisseaux choroïdiens et conduisent à l'occlusion de ces vaisseaux.

– Divers compléments alimentaires sont utilisés dans le traitement de la dégénérescence maculaire; leur place exacte n'est pas claire; une étude à large échelle a montré un ralentissement limité de l'affection par la prise d'antioxydants et de zinc.

Indications (synthèse du RCP)

– Aflibercept et ranibizumab: dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge; dégradation de la vision résultant de l'oedème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne ou chez les patients diabétiques; baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique.

– Ranibizumab: aussi baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne.

– Vertéporfine: traitement photodynamique de certaines formes de néovascularisation choroïdienne dues entre autres à une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou secondaire à une myopie pathologique.

16.10. MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES PATHOLOGIES DE LA RÉTINE

16.10.1. Médicaments utilisés pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens et des oedèmes maculaires secondaires

Positionnement

– Voir *Folia de novembre 2011 et Folia de janvier 2013.*

– L'aflibercept et le ranibizumab sont des inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Ils sont utilisés en injection intravitréenne dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou secondaire à une myopie pathologique, et pour le traitement de certaines formes d'oedème maculaire secondaires aux occlusions veineuses rétiniennes et à la rétinopathie diabétique. Des études ont également rapporté des résultats favorables avec le bévaccizumab, également un inhibiteur du VEGF (voir 13.6.), utilisé en injection intravitréenne, mais ni la dégénérescence maculaire ni les oedèmes maculaires ne figurent comme indication dans le RCP du bévaccizumab.

Contre-indications

– Aflibercept et ranibizumab: infection oculaire ou péri-oculaire; inflammation intra-oculaire sévère.

Effets indésirables

– Aflibercept et ranibizumab: rarement endophtalmie, décollement ou déchirure de la rétine, cataracte traumatique, le plus souvent dus à la procédure d'administration; risque théorique d'événements thromboemboliques.

– Vertéporfine: troubles visuels et diminution généralement transitoire et réversible de l'acuité visuelle, douleur, oedème, inflammation et éruption au site d'injection (sévere en cas d'extravasation), photosensibilisation.

Précautions particulières

– Vertéporfine: éviter d'exposer la peau non protégée et les yeux à une source de lumière directe ou vive pendant la perfusion et les 48 heures qui suivent (entre autres en portant des lunettes teintées).

EYLEA (Bayer) ∇

aflibercept (biosynthétique)
sol. inj. i.vitr. [flac.] U.H. [686 €]
1 x 4 mg/0,1 ml

LUCENTIS (Novartis Pharma) ▽

ranibizumab (biosynthétique)
sol. inj. i.vitr. [ser. préremplie]
1 x 1,65 mg/0,165 ml U.H. [686 €]

VISUDYNE (Novartis Pharma)

vertéporfine
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 15 mg R/b! O 967,75 €

16.10.2. Médicaments utilisés dans la traction vitréo-maculaire

Positionnement

– L'ocriplasmine est une protéase recombinante utilisée en injection intravitréenne dans le traitement de certaines formes de traction vitréo-maculaire.

Contre-indications

– Infection oculaire ou péri-oculaire, chirurgie oculaire récente, rétinopathie ischémique.

Effets indésirables

– Hémorragies oculaires et troubles visuels, rarement décollement ou déchirure de la rétine, le plus souvent dus à la procédure d'administration.

JETREA (Alcon) ▽

ocriplasmine (biosynthétique)
sol. inj. i.vitr. [flac.]
1 x 0,375 mg/0,3 ml U.H. [3.182 €]
sol. inj. à diluer i.vitr. [flac.]
1 x 0,5 mg/0,2 ml U.H. [3.286 €]

16.11. CELLULES ÉPITHÉLIALES CORNÉENNES AUTOLOGUES

Positionnement

– Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées ex vivo

et contenant des cellules souches, transplantées dans l'œil endommagé par une brûlure afin de permettre la régénération de l'épithélium cornéen.

Indications (synthèse du RCP)

– Traitement des formes modérées à sévères de la déficience en cellules souches limbiques causées par des brûlures oculaires chimiques ou thermiques.

Effets indésirables

– Blépharite, douleurs et irritations oculaires, anomalie de l'épithélium cornéen, perforation cornéenne, glaucome, hyperémie conjonctivale, hémorragies oculaires, photophobie.
– Décollement de la rétine, kératite ulcéreuse, syncope (rare).

Précautions particulières

– L'usage de gouttes oculaires contenant du chlorure de benzalkonium diminue l'efficacité de la transplantation des cellules souches.

HOLOCLAR (Chiesi) ▼ ▽

cellules épithéliales cornéennes autologues substitut de tissu vivant implant.
[79 000 à 316 000 cellules/1 cm²]
1 x 300.000 à 1.200.000 cellules/3,8 cm²
U.H. [100.700 €]
(médicament orphelin)

17. Oto-Rhino-Laryngologie

- 17.1. Médicaments à usage otique
- 17.2. Maladie de Ménière
- 17.3. Rhinite et sinusite
- 17.4. Affections oropharyngées

17.1. MÉDICAMENTS À USAGE OTIQUE

Ce chapitre reprend :

- les associations d'un corticostéroïde et d'un antibiotique
- les céruménolytiques
- les anesthésiques locaux
- diverses associations.

Certaines gouttes anti-infectieuses à usage ophtalmique (ciprofloxacine et les associations chloramphénicol + dexaméthasone (voir 16.2.4.1.), et bacitracine + néomycine (voir 16.1.2.) sont aussi utilisées par voie auriculaire. Ne sont mentionnées ci-dessous que les préparations à usage exclusivement auriculaire.

Positionnement

– En cas d'otite externe, la priorité consiste à traiter la douleur et à nettoyer et décongestionner le conduit auditif. Les preuves d'efficacité d'un traitement par des gouttes auriculaires sont limitées. En cas de tympan intact, le premier choix consiste en des gouttes auriculaires en préparation magistrale, p.ex. «Hydrocortisone - Solution auriculaire acide à 1% FTM», gouttes auriculaires à base d'acétotartrate d'aluminium à 1,2% (solution de Burow diluée), ou des gouttes auriculaires (ou ophtalmiques) contenant une quinolone (voir 16.1.2.2.). En cas de perforation du tympan, une solution de Burow diluée ou des gouttes contenant une quinolone sont le premier choix. Lorsque l'otite externe ne guérit pas, ou en cas d'otite externe récidivante, il convient d'envisager la possibilité d'une infection fongique. Il est important d'être attentif aux facteurs déclenchant une infection fongique (séjours répétés dans l'eau, eczéma du conduit auditif externe, grattage) afin d'éviter les récides. Un traitement antibiotique par voie systémique est indiqué en cas d'absence de réponse au traitement local, en cas de diabète ou d'immunosuppression [voir *Folia de septembre 2017*].

– Dans les infections aiguës de l'oreille moyenne, l'utilisation de gouttes auriculaires n'a pas d'intérêt.

– En cas d'otite chronique suppurative (écoulement d'oreille) en présence d'un

drain transtympanique ou d'une perforation importante du tympan, la place des gouttes auriculaires antimicrobiennes est controversée [voir *Folia d'octobre 2014*].

– Les gouttes auriculaires contenant un anesthésique local ont tout au plus un effet symptomatique de courte durée et sont contre-indiquées en cas de perforation tympanique.

– Certaines associations ont un rapport bénéfique/risque défavorable (*Posol.* –).

Contre-indications

– Lorsque le tympan est perforé, les anesthésiques locaux, la néomycine et la polymyxine B sont contre-indiqués en raison du risque de surdité de perception irréversible.

Effets indésirables

– Réactions allergiques, surtout avec la néomycine et les sulfamidés, mais aussi avec les gouttes céruménolytiques.

– Ototoxicité en cas de tympan perforé : anesthésiques locaux, néomycine et polymyxine B.

– Atrophie et perforation du tympan, prolifération microbienne en cas d'utilisation prolongée de corticostéroïdes à usage otique.

Précautions particulières

– Lorsque le tympan est perforé, il faut mettre en balance la toxicité potentielle des antibiotiques au niveau de la cochlée et le bénéfice escompté.

– Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation locale d'antibiotiques qui sont également utilisés par voie générale, étant donné que l'utilisation locale peut entraîner des réactions d'hypersensibilité lors d'un usage systémique ultérieur, et le développement de résistances.

– Ne pas utiliser les gouttes otiques à base d'antibiotiques pendant plus d'une semaine en raison du risque d'infection mycosique parfois tenace.

17.1.1. Corticostéroïdes + antibiotiques

POLYDEXA (Therabel) [ⓓ]

dexaméthasone, métasulfobenzoate sodique 1 mg/1 ml
néomycine, sulfate 6.500 UI/1 ml
polymyxine B, sulfate 10.000 UI/1 ml
gtts sol. auric.
10 ml R/ 4,14 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

17.1.2. Céruménolytiques

CERULYX (Bausch & Lomb)

xylol
gtts sol. auric.
10 ml 455 mg/10 ml 7,74 €

17.1.3. Anesthésiques locaux

OTIPAX (Biocodex)

lidocaïne, chlorhydrate
gtts sol. auric.
16 g 10 mg/1 g R/ 5,85 €

OTOCALMINE (Pharmacobel)

lidocaïne (chlorhydrate)
gtts sol. auric.
18 ml 20 mg/1 g R/ 5,50 €

17.1.4. Associations

PANOTILE (Zambon) [ⓓ]

fludrocortisone, acétate 1 mg/1 ml
lidocaïne, chlorhydrate 40 mg/1 ml
néomycine, sulfate 7.500 UI/1 ml
polymyxine B, sulfate 10.000 UI/1 ml
gtts sol. auric.
10 ml R/ 5,95 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

17.2. MALADIE DE MÉNIÈRE

Positionnement

– Voir *Folia de mars 2009*.

– La place des médicaments dans la prise en charge de la maladie de Ménière est très limitée.

- En cas de nausées et de vomissements causés par la maladie de Ménière, on peut utiliser les antiémétiques classiques (voir 3.4.).
- L'acétazolamide (voir 1.4.3.) est parfois utilisé *off-label*.
- La bétahistine n'a pas de place dans la prophylaxie des accès de vertiges chez les patients atteints de la maladie de Ménière. En outre, les études cliniques n'ont pas montré de bénéfice sur les acouphènes, la perte d'audition et la qualité de vie.

– L'utilisation de bétahistine dans les vertiges en dehors du cadre de la maladie de Ménière n'est pas non plus fondée sur des preuves.

Contre-indications

– Phéochromocytome.

Effets indésirables

– Céphalées, troubles gastro-intestinaux (à prendre pendant le repas), rash, prurit.

Bétahistine

Posol. – (médicament à déconseiller)

BETAHISTINE APOTEX (Apotex)

bétahistine, dichlorhydrate
compr. (séc.)
84 x 16 mg R/cx ⊖ 10,74 €

BETAHISTINE EG (Eurogenerics)

bétahistine, dichlorhydrate
compr.
100 x 8 mg R/cx ⊖ 9,50 €
compr. (séc.)
42 x 16 mg R/cx ⊖ 9,17 €
84 x 16 mg R/cx ⊖ 11,49 €
30 x 24 mg R/cx ⊖ 8,50 €
100 x 24 mg R/cx ⊖ 15,98 €

BETAHISTINE MYLAN (Mylan)

bétahistine, dichlorhydrate
compr.
100 x 8 mg R/cx ⊖ 8,75 €
84 x 16 mg R/cx ⊖ 10,81 €
compr. (séc.)
30 x 24 mg R/cx ⊖ 9,34 €
60 x 24 mg R/cx ⊖ 13,71 €
100 x 24 mg R/cx ⊖ 19,31 €

BETAHISTINE SANDOZ (Sandoz)

bétahistine, dichlorhydrate
compr.
100 x 8 mg R/cx ⊖ 9,71 €
compr. (séc.)
42 x 16 mg R/cx ⊖ 9,38 €
84 x 16 mg R/cx ⊖ 11,26 €

BETAHISTINE TEVA (Teva)

bétahistine, dichlorhydrate
compr. (séc.)
100 x 8 mg R/cx ⊖ 8,75 €
100 x 16 mg R/cx ⊖ 14,71 €

BETASERC (Mylan EPD)

bétahistine, dichlorhydrate
compr.
100 x 8 mg R/cx ⊖ 9,71 €
compr. (séc.)
42 x 16 mg R/cx ⊖ 9,38 €
84 x 16 mg R/cx ⊖ 11,54 €
60 x 24 mg R/cx ⊖ 12,84 €
100 x 24 mg R/cx ⊖ 18,37 €

BETASERC (PI-Pharma)

bétahistine, dichlorhydrate
compr. (séc.)
84 x 16 mg R/cx ⊖ 11,54 €
(importation parallèle)

17.3. RHINITE ET SINUSITE

Ce chapitre reprend les médicaments à usage oral, les médicaments à usage nasal et les médicaments à inhaler.

17.3.1. Médicaments à usage oral

Sont repris ici :

- les vasoconstricteurs oraux
- les associations d'un vasoconstricteur oral + un antihistaminique H₁
- des médicaments divers

Les antihistaminiques H₁ en préparations monocomposées sont discutés en 12.4.1.

Positionnement

- Voir *Folia d'octobre 2013*.
- Le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs à usage systémique est défavorable. Leur efficacité ne fait pas l'unanimité. Avec ces préparations, une grande prudence s'impose surtout chez les enfants et les personnes âgées en raison du risque accru d'effets indésirables; ces médicaments sont déconseillés chez les enfants de moins de 12 ans.
- Certaines préparations renferment en plus d'un vasoconstricteur, un antihistaminique H₁ ou du paracétamol. Cela ne se justifie pas. Il n'y a pas de plus-value quant à l'efficacité et il convient de tenir compte des effets indésirables des différents constituants.
- Les antihistaminiques H₁, en préparations monocomposées ou en associations, ne se justifient que dans des affections allergiques.

Contre-indications

- Enfants de moins de 12 ans.
- Arythmies, coronaropathie, antécédents de maladie vasculaire cérébrale et hypertension sévère.
- Hyperthyroïdie.
- Personnes qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris dans les 14 jours qui précèdent.
- Pour quelques spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique «Contre-indications» du RCP.

Effets indésirables

- Vasoconstricteurs: même aux doses thérapeutiques, effets indésirables systémiques graves tels que hypertension, arythmies, convulsions, psychose et hallucinations, rétention urinaire.
- Antihistaminiques H₁: entre autres somnolence (*voir 12.4.1.*).

Grossesse et allaitement

- Vasoconstricteurs: diminution de la perfusion utéroplacentaire, irritabilité et tachycardie chez le fœtus.
- **Pseudoéphédrine: déconseillée pendant la grossesse en raison d'une suspicion d'effet tératogène (atteinte**

de la paroi abdominale avec hernie).

Interactions

- Risque accru de tachycardie et d'hypertension liées aux sympathicomimétiques en cas d'association à un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO) ou à un antidépresseur tricyclique.
- Associations contenant du paracétamol: risque d'intoxication au paracétamol lorsque le patient n'est pas conscient de la présence de paracétamol dans la préparation et associe cela à une dose maximale de paracétamol.

17.3.1.1. Vasoconstricteurs oraux

Pseudoéphédrine

Posol. – (médicament à déconseiller)

VASOCEDINE PSEUDOEPHEDRINE		
	(Qualiphar) ©	Ⓔ
pseudoéphédrine, chlorhydrate		
compr. pellic.		
6 x 60 mg		2,65 €
30 x 60 mg	(R/)	8,10 €

17.3.1.2. Vasoconstricteur oral + antihistaminique H₁

Posol. – (médicament à déconseiller)

AERINAZE (MSD) ©		Ⓔ
pseudoéphédrine, sulfate 120 mg		
desloratadine 2,5 mg		
compr. lib. modif.		
10	(R/)	5,70 €

CIRRUS (UCB) ©		Ⓔ
pseudoéphédrine, chlorhydrate 120 mg		
cétirizine, dichlorhydrate 5 mg		
compr. lib. prol.		
14	(R/)	7,95 €

CIRRUS (Impexco) ©		Ⓔ
pseudoéphédrine, chlorhydrate 120 mg		
cétirizine, dichlorhydrate 5 mg		
compr. lib. prol.		
14	(R/)	7,95 €
(importation parallèle)		

CLARINASE (Bayer) ©		Ⓔ
pseudoéphédrine, sulfate 120 mg		
loratadine 5 mg		
compr. lib. prol. Repetabs		
14	(R/)	7,95 €
pseudoéphédrine, sulfate 240 mg		
loratadine 10 mg		
compr. lib. prol. Once Daily		
7	(R/)	8,34 €

RHINATHIOL ANTIRHINITIS (Sanofi Belgium)

phényléphrine, chlorhydrate 10 mg chlorphénamine, maléate 4 mg compr. (séc.) 40	7,57 €
phényléphrine, chlorhydrate 5 mg/5 ml chlorphénamine, maléate 2 mg/5 ml sirop sol. 200 ml	8,50 €

RHINOSINUTAB (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ Ⓜ

pseudoéphédrine, chlorhydrate 120 mg cétirizine, dichlorhydrate 5 mg compr. lib. prol. 14	(R/) 7,95 €
--	-------------

17.3.1.3. Médicaments oraux divers en cas de rhinite

Un certain nombre de ces médicaments ont un rapport bénéfice/risque défavorable (*Posol.*–); pour les autres médicaments, aucune posologie n'est mentionnée étant donné que leur place n'est pas établie.

ANTICOLD (Tilman)

Echinacea purpurea (suc) compr. pellic. 20 x 180 mg	9,80 €
---	--------

ECHINACIN LIQUIDUM (Meda Pharma)

Echinacea purpurea (suc) sol. à diluer 50 ml 0,8 g/1 g	8,51 €
--	--------

KALOBAN (VSM)

Pelargonium sidoides (extrait sec, EPs7630) compr. enr. 21 x 20 mg	11,95 €
Pelargonium sidoides (extrait fluide, EPs7630) gtts sol. 20 ml 0,82 g/1 ml (1 ml = 21 gouttes = 0,82 g)	9,20 €
sirop sol. 100 ml 13,33 mg/5 ml	9,20 €

NIOCITRAN (GSK) Ⓢ Ⓜ

paracétamol 500 mg pseudoéphédrine, chlorhydrate 60 mg sol. (pdr, sachet) 14	(R/) 9,20 €
---	-------------

Posol. – (médicament à déconseiller)

RHINOFEBRYL (Melisana) Ⓢ Ⓜ

chlorphénamine, maléate 3,2 mg paracétamol 240 mg gél. 30	7,78 €
--	--------

Posol. – (médicament à déconseiller)

SINUPHENE (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ Ⓜ

ibuprofène 200 mg pseudoéphédrine, chlorhydrate 30 mg compr. pellic. 24	R/ 11,15 €
--	------------

SINUTAB (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ Ⓜ

paracétamol 500 mg pseudoéphédrine, chlorhydrate 30 mg compr. 15	7,55 €
paracétamol 500 mg pseudoéphédrine, chlorhydrate 60 mg compr. Forte 20	(R/) 9,37 €

Posol. – (médicament à déconseiller)

17.3.2. Médicaments à usage nasal

Sont repris ici:
– les solutions salines
– les vasoconstricteurs à usage nasal
– les médicaments contre la rhinite allergique à usage nasal
– divers.

17.3.2.1. Solutions salines

Il s'agit de solutions isotoniques de chlorure de sodium pour le rinçage du nez. Un grand nombre de solutions salines ne sont pas enregistrées comme médicaments.

Positionnement

– Certainement chez les jeunes enfants, l'instillation ou le rinçage du nez avec une solution saline isotonique (physiologique) est à préférer à un vasoconstricteur.

PHYSIOLOGICASOL (Qualiphar)

chlorure, sodium sol. irrig. cut./nas./opht. (unidoose) 30 x 405 mg/45 ml (0,9 %)	1,90 €
---	--------

17.3.2.2. Vasoconstricteurs par voie nasale

Positionnement

– Voir *Folia de mars 2013* et *Folia d'octobre 2013*.

– Ces médicaments n'ont qu'une place limitée dans la prise en charge de la rhinite; leur utilisation doit se limiter à 5 jours maximum.

Contre-indications

– Voir *Folia de mars 2013*
– Enfants de moins de 12 ans: sprays non pédiatriques et gouttes nasales contenant des vasoconstricteurs.
– Enfants de moins de 7 ans: toutes les préparations nasales contenant de l'éphédrine, de la phényléphrine, de la naphazoline ou de la tramazoline.

Effets indésirables

– Rebond de la congestion nasale donnant lieu à une consommation

excessive du vasoconstricteur (voir rubrique «Précautions particulières»).
– Effets systémiques (hypertension, effets centraux tels qu'excitation voire convulsions), surtout chez l'enfant.

Précautions particulières

– Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés trop fréquemment (maximum 4 fois par jour) et surtout pas trop longtemps (5 jours maximum): un rebond de la congestion nasale à l'arrêt du traitement incite le patient à poursuivre l'utilisation du médicament, entraînant finalement une rhinite médicamenteuse.

Naphazoline

NEUSINOL (Vemedià)

naphazoline, nitrate
sol. spray nas.
15 ml 0,5 mg/1 ml 7,60 €

PRICIASOL (Vemedià)

naphazoline, nitrate
sol. spray nas.
20 ml 1 mg/1 ml 7,90 €

VASOCEDINE NAPHAZOLINE (Qualiphar)

naphazoline, nitrate
gtts sol. nas.
15 ml 1 mg/1 ml 7,20 €
sol. spray nas.
15 ml 1 mg/1 ml 8,20 €

Oxymétazoline

NESIVINE (Merck)

oxymétazoline, chlorhydrate
gtts sol. nas. Sine Conservans Bébé
5 ml 0,1 mg/1 ml 7,57 €
gtts sol. nas.
10 ml 0,5 mg/1 ml 5,99 €
sol. spray nas. Sine Conservans Pédiatrie
10 ml 0,25 mg/1 ml 6,97 €
sol. spray nas.
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,64 €
sol. spray nas. Sine Conservans
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,46 €
15 ml 0,5 mg/1 ml 8,34 €

VICKS SINEX (Procter & Gamble)

oxymétazoline, chlorhydrate
sol. spray nas. Aloe
15 ml 0,5 mg/1 ml 5,99 €

Tramazoline

RHINOSPRAY (Sanofi Belgium)

tramazoline, chlorhydrate
sol. spray nas.
15 ml 1,18 mg/1 ml 8,20 €
sol. spray nas. Eucalyptus
10 ml 1,18 mg/1 ml 7,28 €

Xylométazoline

NASA RHINATHIOL (Sanofi Belgium)

xylométazoline, chlorhydrate
sol. spray nas.
10 ml 1 mg/1 ml 7,48 €

NASASINUTAB (Johnson & Johnson Consumer)

xylométazoline, chlorhydrate
sol. spray nas.
10 ml 1 mg/1 ml 6,97 €

OTRIVINE (GSK)

xylométazoline, chlorhydrate
gtts sol. nas. Enfant
10 ml 0,5 mg/1 ml 6,42 €
gtts sol. nas.
10 ml 1 mg/1 ml 6,42 €
sol. spray nas. Sine Conservans Enfant
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,50 €
sol. spray nas.
10 ml 1 mg/1 ml 7,39 €
sol. spray nas. Menthol
10 ml 1 mg/1 ml 7,42 €

RHINIVEX (Apotex)

xylométazoline, chlorhydrate
sol. spray nas.
10 ml 1 mg/1 ml 6,11 €

XYLOMARIS (Eurogenerics)

xylométazoline, chlorhydrate
sol. spray nas.
10 ml 1 mg/1 ml 7,06 €

XYLOMETAZOLINE EG (Eurogenerics)

xylométazoline, chlorhydrate
sol. spray nas.
10 ml 1 mg/1 ml 6,12 €

17.3.2.3. Médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique

Positionnement

– Voir 12.4.1. et Fiche de Transparence «Rhume des foins»

– Les anticholinergiques à usage nasal n'ont qu'une place limitée dans le traitement symptomatique de l'écoulement nasal

– Les préparations qui contiennent un corticostéroïde ou un antihistaminique H₁ sont indiquées dans la rhinite allergique et dans la rhinite vasomotrice à éosinophiles. Les corticostéroïdes à usage nasal soulagent également les symptômes de conjonctivite. L'effet des corticostéroïdes à usage nasal est supérieur à celui des antihistaminiques H₁, mais il n'est obtenu qu'après quelques jours. Il n'y a pas de différences importantes en termes d'efficacité entre les différents corticostéroïdes.

– Il y a trop peu de données concernant l'utilisation de corticostéroïdes à usage nasal dans la rhinosinusite aiguë non allergique en première ligne; des études en deuxième ligne montrent un effet limité. Il est prouvé que les corticostéroïdes intranasaux sont efficaces dans la rhinosinusite chronique accompagnée de fréquentes exacerbations

– Le risque d'effets indésirables par absorption systémique de corticostéroïdes à usage local est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte; l'utilisation

prolongée de doses élevées chez l'enfant est à éviter.

Effets indésirables

– Corticostéroïdes: épistaxis et irritation qui peuvent être partiellement évités en utilisant une bonne technique d'administration (pencher la tête en avant et pulvériser à distance de la cloison nasale).

17.3.2.3.1. Anticholinergiques

ATRONASE (Sanofi Belgium)

ipratropium, bromure
sol. spray nas.
180 dos. 20 µg/1 dos. 14,36 €
Posol. 2 à 3 x p.j. 2 doses dans chaque narine

17.3.2.3.2. Corticostéroïdes

Béclométasone

BECLOMETASONE APOTEX (Apotex) Ⓞ

béclométasone, dipropionate
susp. spray nas.
200 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 9,86 €
Posol. 2 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

Budésonide

RHINOCORT (AstraZeneca) Ⓞ

budésonide
poudre nas. Turbohaler
200 dos. 100 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 15,35 €
Posol. 1 à 2 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

Fluticasone

AVAMYS (GSK) Ⓞ

fluticasone, furoate
susp. spray nas.
120 dos. 27,5 µg/1 dos. R/cx ○ 15,19 €
Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine

FLIXONASE AQUA (GSK) Ⓞ

fluticasone, propionate
susp. spray nas.
150 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 10,61 €
Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine

FLIXONASE AQUA (PI-Pharma) Ⓞ

fluticasone, propionate
susp. spray nas.
150 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 10,61 €
(importation parallèle)
Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine

OTRIVINE ANTI-ALLERGIE (GSK) Ⓞ ▽

fluticasone, propionate
susp. spray nas.
60 dos. 50 µg/1 dos. 5,69 €
120 dos. 50 µg/1 dos. 8,99 €
Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine

VICKS ANTI-ALLERGIE (Procter & Gamble) Ⓞ ▽

fluticasone, propionate
susp. spray nas.
150 dos. 50 µg/1 dos. cx Ⓞ 10,61 €
Posol. 1 x p.j. 2 doses dans chaque narine

Mométasone

MOMEPAK (Sandoz) Ⓞ ▽

mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. 8,27 €
2 x 140 dos. 50 µg/1 dos. 15,99 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

MOMETASONE EG (Eurogenerics) Ⓞ

mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 9,60 €
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 16,72 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

MOMETASONE SANDOZ (Sandoz) Ⓞ

mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 9,51 €
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 16,71 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

MOMETASONE TEVA (Teva) Ⓞ

mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 9,61 €
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 16,73 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

NASONEX (MSD) Ⓞ

mométasone, furoate
susp. spray nas.
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 9,50 €
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx Ⓞ 16,40 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

Triamcinolone

ALLEGRA NASAL (Sanofi Belgium) ▽

triamcinolone, acétonide
susp. spray nas.
120 dos. 55 µg/1 dos. 11,96 €
Posol. 1 x p.j. 1 à 2 doses dans chaque narine

17.3.2.3.3. Antihistaminiques H₁

ALLERGODIL (Meda Pharma)

azélastine, chlorhydrate
sol. spray nas.
10 ml 1 mg/1 ml 12,20 €
Posol. 2 x p.j. 1 dose dans chaque narine

LIVOSTIN (Johnson & Johnson Consumer) Q_{17}
 lévocabastine (chlorhydrate)
 susp. spray nas.
 100 dos. 50 $\mu\text{g}/1$ dos. 12,44 €
Posol. 2 x p.j. 2 doses dans chaque narine

SOFRASOLONE (Melisana) Q_{18}
 framycétine, sulfate 7.800 UI/1 ml
 naphazoline, nitrate 0,5 mg/1 ml
 prednisolone, acétate 2,5 mg/1 ml
 susp. spray nas.
 10 ml 7,15 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

17.3.2.4. Divers

Positionnement

- Il existe peu de données relatives à l'efficacité de ces médicaments.
- Certains produits à usage ophtalmique peuvent aussi être utilisés au niveau du nez (*voir chapitre 16. Ophtalmologie*; la possibilité d'un usage nasal est mentionnée au niveau des produits).
- L'utilité des antiseptiques et antibiotiques locaux dans le nez est fortement mise en doute.
- Certaines associations contiennent des substances allergisantes.
- Les préparations qui contiennent des antibiotiques ou des corticostéroïdes sont à déconseiller (*Posol.* –).
- La framycétine est à déconseiller en raison du risque de réactions anaphylactiques.

Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

– Voir 17.3.2.2. et 17.3.2.3..

DEXA RHINOSPRAY (Sanofi Belgium) Q_{19}
 dexaméthasone, isonicotinate 20 $\mu\text{g}/1$ dos.
 tramazoline, chlorhydrate 0,12 mg/1 dos.
 susp. spray nas.
 125 dos. R/ 12,52 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

FLUIMUCIL ANTIBIOTIC (Zambon)
 thiamphénicol, glycinate acétylcystéinate
 sol. gtts/inhal. nébul. (pdr + solv.)
 endotrach./inhal./nas. [flac. compte-gouttes]
 1 x 400 mg + 4 ml solv. R/ 4,95 €
 3 x 400 mg + 4 ml solv. R/ 9,95 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

OTRIVINE DUO (GSK)
 ipratropium, bromure 84 $\mu\text{g}/1$ dos.
 xylométazoline, chlorhydrate 70 $\mu\text{g}/1$ dos.
 sol. spray nas.
 70 dos. 8,29 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

SOFRALINE (Melisana)
 framycétine, sulfate 7.800 UI/1 ml
 naphazoline, nitrate 0,5 mg/1 ml
 sol. spray nas.
 15 ml 5,70 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

SOFRAMYCINE (Melisana)
 framycétine, sulfate
 gtts sol. nas.
 15 ml 7.800 UI/1 ml 4,90 €
 sol. spray nas.
 15 ml 7.800 UI/1 ml 5,41 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

VIBROCIL (GSK)
 diméthindène, maléate 0,25 mg/1 ml
 phényléphrine 2,5 mg/1 ml
 gtts sol. nas. 5,87 €
 15 ml
 sol. spray nas.
 15 ml 7,21 €
Posol. – (médicament à déconseiller)

17.3.3. Médicaments à inhaler

Positionnement

- Il n'est pas établi que les inhalations faites avec les préparations décrites ici donnent de meilleurs résultats que les inhalations avec de la vapeur d'eau.
- Une amélioration subjective a été observée avec certains constituants de ces préparations complexes dans des études de petite taille.

Contre-indications

– Enfants de moins de 2 ans.

Effets indésirables

- Irritation locale et réactions allergiques en cas de contact avec la peau.
- Spasmes laryngés lors de l'inhalation de certains de ces produits (entre autres le lévomenthol), surtout chez les enfants.
- Effets indésirables graves en cas d'ingestion accidentelle [*voir Folia d'avril 2008*].

Précautions particulières

– L'utilisation appropriée doit être bien expliquée (attention p.ex. aux brûlures en cas d'utilisation d'eau trop chaude).

INHALO RHINATHIOL (Sanofi Belgium)
 eucalyptol 16 mg/1 g
 lévomenthol 99 mg/1 g
 sol. inhal. vapeur [flac. compte-gouttes]
 20 ml 5,21 €

VICKS VAPORUB (Procter & Gamble)
 Eucalyptus (huile essentielle) 15 mg/1 g
 camphre 50 mg/1 g
 lévomenthol 27,5 mg/1 g
 térébenthine (huile essentielle) 50 mg/1 g
 thymol 2,5 mg/1 g
 pommade inhal. vapeur [pot]
 100 g 11,97 €

17.4. AFFECTIONS ORO-PHARYNGÉES

Ce chapitre reprend:

- les pastilles à sucer
- des médicaments divers
- les médicaments de la xérostomie.

Beaucoup de préparations utilisées dans les affections oropharyngées ne sont pas enregistrées comme médicaments; elles ne sont pas mentionnées ici.

Positionnement

- L'intérêt des traitements locaux dans les affections oropharyngées est limité.
- Il n'y a pas de preuves d'efficacité des antibiotiques et des antiseptiques utilisés localement au niveau de l'oropharynx.
- Dans les infections mycosiques de la bouche, la nystatine (*voir 11.2.1.*) et le miconazole (*voir 11.2.3.*) sont utilisés en application locale; un traitement par voie systémique n'est indiqué qu'en cas d'échec d'un traitement local ou chez les patients à risque élevé.
- Dans les angines à streptocoques et les abcès dentaires, l'administration par voie générale d'antibiotiques β -lactames peut être indiquée (*voir 11.1.1.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Affections douloureuses au niveau de la bouche et du pharynx: stomatite, aphtes, gingivite.
- Solution à base de lidocaïne: en cas d'œsophago-gastroscopie et en cas d'aphtes douloureux.

Contre-indications

- Enfants (< 6 ans) pour la plupart des spécialités.
- Préparations contenant de la lidocaïne: lésions sévères des muqueuses buccales.
- Flurbiprofène: celles des AINS (*voir 9.1.*) et utilisation chez les enfants; insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Réactions allergiques, surtout avec les anesthésiques locaux, rarement avec la nystatine.
- Anesthésiques locaux: troubles de la déglutition.
- Chlorhexidine: coloration réversible des dents.

Interactions

- Le flurbiprofène est un substrat du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Éviter de traiter des lésions d'origine indéterminée par un traitement symptomatique prolongé afin de ne pas retarder le diagnostic d'affections graves.
- Les bains de bouche par des solutions antiseptiques sont à éviter chez les patients irradiés ou ayant été irradiés au niveau de la tête et du cou, et ce en raison du risque d'érosion des muqueuses.
- Povidone iodée: ne pas utiliser de façon prolongée vu le risque d'absorption de l'iode.

17.4.1. Comprimés à sucer

<i>ANGINOL (Vemedi)</i>	déqualinium, chlorure past. orophar. 20 x 0,25 mg	5,36 €
<i>BUCCOVERSO (Qualiphar)</i>	chlorhexidine, chlorhydrate 5 mg lidocaïne, chlorhydrate 1 mg compr. à sucer orophar. 36	9,85 €
<i>FLUBILARIN (Sandoz) G₁D</i>	flurbiprofène past. orophar. (sans sucre) 24 x 8,75 mg	7,10 €
<i>FLURBIPROFEN EG (Eurogenerics) G₁D</i>	flurbiprofène past. orophar. 24 x 8,75 mg	7,17 €
<i>GOLASEPTINE-LIDOCAINE (SMB)</i>	chlorhexidine, chlorhydrate 5 mg lidocaïne, chlorhydrate 1 mg compr. à sucer orophar. 40	7,96 €
<i>LEMOCIN (GSK)</i>	cétrimide 2 mg lidocaïne 1 mg tyrothricine 4 mg compr. à sucer orophar. 50	9,20 €
<i>MEDICA (Qualiphar)</i>	chlorhexidine, chlorhydrate 5 mg lidocaïne, chlorhydrate 1 mg compr. à sucer orophar. Fraïse 36	9,85 €
	compr. à sucer orophar. Lemon 36	9,85 €
	compr. à sucer orophar. Menthol 36	9,85 €
	compr. à sucer orophar. Miel 36	9,85 €
<i>MUCOANGIN (Sanofi Belgium)</i>	ambroxol, chlorhydrate past. orophar. Cassis 30 x 20 mg	9,35 €
	past. orophar. Citron 30 x 20 mg	9,35 €
	past. orophar. Menthe 30 x 20 mg	9,35 €

<i>ORO RHINATHIOL DEQUALIN (Sanofi Belgium)</i>	<i>HEXTRIL (Johnson & Johnson Consumer)</i>
déqualinium, chlorure 0,25 mg lidocaïne, chlorhydrate 1 mg past. orophar. 30	hexétidine gargarisme/bain de bouche 200 ml 5 mg/5 ml 400 ml 5 mg/5 ml
7,44 €	5,83 € 10,47 €
<i>PIXIDIN (Amophar)</i>	<i>ISO-BETADINE (Meda Pharma)</i>
chlorhexidine, chlorhydrate compr. à sucer orophar. 30 x 5 mg	povidone iodée gargarisme/bain de bouche Buccale 200 ml 50 mg/5 ml
5,94 €	5,89 €
<i>STREPFEN (Reckitt Benckiser) G_{ff}</i>	<i>KAMILLOSAN (Meda Pharma)</i>
flurbiprofène past. orophar. 24 x 8,75 mg past. orophar. Sans Sucre 24 x 8,75 mg	Chamomilla recutita (extrait éthanolique) sol. cut./or./oromuq. 100 ml 250 ml
8,26 € 8,26 €	8,59 € 17,16 €
<i>STREPSILS (Reckitt Benckiser)</i>	<i>MEDICA (Qualiphar)</i>
amylmétacrésol 0,6 mg acide ascorbique 33,5 mg ascorbate, sodium 74,9 mg dichlorobenzylalcool 1,2 mg past. orophar. Vit. C Orange 36	chlorhexidine, digluconate 2 mg/1 ml lidocaïne, chlorhydrate 0,5 mg/1 ml sol. spray orophar. Lemon 30 ml sol. spray orophar. Menthol 30 ml
7,45 €	9,85 € 9,85 €
amylmétacrésol 0,6 mg dichlorobenzylalcool 1,2 mg past. orophar. Miel/Citron 36 past. orophar. Sans Sucre Citron 36 past. orophar. Sans Sucre Fraise 36	<i>NEO-GOLASEPTINE (SMB)</i>
7,45 € 7,80 € 7,80 €	benzéthonium, chlorure 0,44 mg/1 g chlorhexidine, digluconate 1,7 mg/1 g sol. spray orophar. 30 g
<i>STREPSILS + LIDOCAINE (Reckitt Benckiser)</i>	<i>PYRALVEX (Meda Pharma)</i>
amylmétacrésol 0,6 mg dichlorobenzylalcool 1,2 mg lidocaïne, chlorhydrate 2 mg past. orophar. 36	Rheum palmatum (dérivés anthraquinoniques) 4,8 mg/1 ml
8,57 €	acide salicylique 10 mg/1 ml sol. gingiv./oromuq. 10 ml
<i>TYROTHRICINE-LIDOCAINE (Melisana)</i>	6,19 €
lidocaïne, chlorhydrate 2 mg tyrothricine 1 mg compr. à sucer orophar. Citron 48 compr. à sucer orophar. Menthe 48	<i>STREPFEN (Reckitt Benckiser) G_{ff}</i>
6,70 € 5,50 €	flurbiprofène sol. spray orophar. 15 ml 8,75 mg/1 dos.
<i>BAXIL (BePharBel)</i>	9,99 €
chlorhexidine, digluconate sol. spray orophar. 30 ml 2 mg/1 ml	<i>STREPSILS + LIDOCAINE (Reckitt Benckiser)</i>
5,95 €	amylmétacrésol 2,2 mg/1 ml dichlorobenzylalcool 4,5 mg/1 ml lidocaïne 6 mg/1 ml sol. spray orophar. 20 ml
<i>COLLUDOL (Melisana)</i>	8,07 €
hexamidine, diisétionate 1 mg/1 ml lidocaïne, chlorhydrate 2 mg/1 ml sol. spray orophar. 30 ml	<i>TEEJEL (Meda Pharma)</i>
8,32 €	cétalkonium, chlorure 0,1 mg/1 g salicylate, choline 87 mg/1 g gel gingiv./oromuq. 30 g
<i>CORSODYL (GSK)</i>	8,37 €
chlorhexidine, digluconate bain de bouche oromuq. 200 ml 10 mg/5 ml gel dent./gingiv./oromuq. 50 g 10 mg/1 g sol. spray orophar. 60 ml 2 mg/1 ml	17.4.3. Médicaments de la xéros- tomie
5,75 € 5,65 € 7,40 €	Positionnement
<i>ELUDRIL (Pierre Fabre Sante)</i>	– Voir <i>Folia de janvier 2010</i> .
chlorhexidine, digluconate gargarisme/bain de bouche 200 ml 5 mg/5 ml	– Les médicaments ayant des proprié- tés anticholinergiques (voir <i>Intro.6.2.3.</i>) représentent la cause la plus importante d'insuffisance salivaire.
6,50 €	– Des cholinomimétiques telle la pilo- carpine sont utilisés en cas d'insuffi- sance salivaire consécutive p.ex. à un syndrome de Sjögren, lorsque les glandes salivaires sont encore fonction- nelles.
	– Il n'existe actuellement plus de spé- cialité à base de pilocarpine à usage systémique. La pilocarpine peut être

prescrite en magistrale (pilocarpine chlorhydrate 5 mg par gélule).

– L'efficacité de l'anétholtrithione n'est pas prouvée.

– Il existe différentes sortes de substituts salivaires et d'humidificateurs oraux; ces produits ne sont pas enregistrés comme médicaments et ne sont pas mentionnés ici.

Indications (synthèse du RCP)

– L'anétholtrithione est proposée, sans beaucoup d'arguments, dans les insuffisances salivaires lorsque les glandes salivaires sont encore fonctionnelles.

Contre-indications

– Pilocarpine: obstruction urogénitale ou gastro-intestinale.

– Anétholtrithione: obstruction des voies biliaires avec ictère sévère.

Effets indésirables

– Pilocarpine: stimulation cholinergique avec nausées, vomissements, sudation, sialorrhée, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie, hypotension.

Posol. – (médicament à déconseiller)

SULFARLEM S25 (Eurogenerics)

anétholtrithione
compr. enr.
60 x 25 mg

9,65 €

18. Anesthésie

18.1. Anesthésie générale

18.2. Anesthésie locale

18.1. ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Pour les textes introductifs et les spécialités de ce sous-chapitre, voir www.cbip.be/anesthesie_generale

18.2. ANESTHÉSIE LOCALE

Les anesthésiques locaux sont des esters (benzocaïne, chloroprocaine, oxybuprocaine, procaine, proxymétaïne, tétracaïne) ou des amides (articaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, prilocaïne, ropivacaïne). Un certain nombre d'entre eux sont exclusivement destinés à l'usage dentaire. Les anesthésiques locaux à usage otique ou oropharyngé sont mentionnés dans les chapitres correspondants (voir 17.1. et 17.4.). Les anesthésiques locaux à usage ophtalmique sont repris en 16.6.

Positionnement

– Certaines solutions d'anesthésiques locaux contiennent de l'adrénaline (épinéphrine) comme vasoconstricteur, dans le but de ralentir la résorption au niveau du site d'injection et ainsi prolonger la durée de l'anesthésie locale. De plus, les solutions peuvent contenir un agent conservateur.

– Les préparations contenant des anesthésiques locaux pour application cutanée sont utilisées dans le cas de petites interventions, de ponction veineuse ou en cas de douleur neurogène posttherpétique.

– L'articaïne est souvent utilisée en dentisterie en raison de sa bonne pénétration osseuse et de sa courte demi-vie. Il existe très peu d'études contrôlées permettant d'évaluer s'il existe des différences d'efficacité et d'effets indésirables entre les amides.

Contre-indications

– Les préparations qui contiennent de l'adrénaline ne peuvent pas, vu la possibilité de nécrose, être utilisées pour l'anesthésie des organes à circulation terminale tels que les doigts, les orteils, le nez, les oreilles et le pénis.

Effets indésirables

– Réactions allergiques avec les esters (et rarement avec les amides); surtout des réactions locales; les réactions

anaphylactiques sont rares. Le diagnostic *in vitro* est impossible. L'hypersensibilité croisée est importante parmi les esters, mais elle est rare entre les esters et les amides.

– Réactions (pseudo)allergiques avec les agents conservateurs tels que les parabènes et les bisulfites.

– Toxicité au niveau du système nerveux central (agitation, anxiété, tremblements, convulsions), ensuite collapsus cardio-vasculaire, bradycardie, troubles de la conduction cardiaque, arrêt cardiaque: surtout en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire. Les préparations à usage local peuvent aussi exposer à un risque de surdosage.

– Risque de lésions de la cornée en cas de contact avec les yeux [voir *Folia de juillet 2000*].

– Préparations contenant de l'adrénaline: aussi hypertension, arythmies et angor, surtout en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire.

– Articaïne: neurotoxicité un peu plus fréquente, probablement due aux concentrations plus élevées qui sont utilisées.

– Prilocaïne: aussi méthémoglobinémie, surtout chez l'enfant et lors de l'application de grandes quantités.

Grossesse et allaitement

– Les anesthésiques locaux traversent la barrière placentaire avec possibilité d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né.

– La lidocaïne est la plus étudiée et semble sûre; il existe très peu de données en ce qui concerne les autres anesthésiques locaux.

Interactions

– La ropivacaïne est un substrat du CYP1A2 (voir *Intro.6.3.*).

Précautions particulières

– Les préparations qui contiennent de l'adrénaline doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints d'arythmies, d'ischémie coronarienne, d'hypertension artérielle et d'hyperthyroïdie, et chez les patients traités par un inhibiteur des MAO.

– Les préparations qui contiennent de l'adrénaline doivent être conservées entre 8 et 15°C, les préparations sans

adrénaline peuvent être conservées à température ambiante.

– Anesthésiques locaux cutanés: éviter le contact avec les yeux.

– Certains emplâtres contiennent de l'aluminium (mentionné au niveau des spécialités). En cas d'IRM, de tels emplâtres doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée [voir *Folia de septembre 2012*].

Anesthésiques locaux au niveau de la peau et des muqueuses

EMLA (Aspen)

lidocaïne 25 mg/1 g
prilocaine 25 mg/1 g
emplâtre médic. cut. Patch
2 R/ 7,80 €
(contient: aluminium)

lidocaïne 25 mg/1 g
prilocaine 25 mg/1 g
crème
1 x 5 g R/ 7,00 €

RAPYDAN (Eurocept)

lidocaïne 70 mg/51 cm²
tétracaine 70 mg/51 cm²
emplâtre médic. cut.
2 R/ 19,96 €

VERSATIS (Grünenthal)

lidocaïne
emplâtre médic. cut.
10 x 700 mg/140 cm² R/b! O 39,11 €
30 x 700 mg/140 cm² R/b! O 103,12 €

Posol. névralgies postherpétiques: 1 à max. 3
emplâtres 1 x p.j. à maintenir pendant max. 12
heures

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne
pommade [5 %]
35 g 50 mg/1 g 6,52 €
sol. spray laryngophar./oromuq. [10 %]
50 ml 10 mg/1 dos. 24,39 €
(aussi utilisé en dentisterie; embouts à usage
unique supplémentaires à se procurer sépa-
rément)

Anesthésiques locaux au niveau de l'urètre

CATHEJELL (Nootens)

lidocaïne, chlorhydrate 20 mg/1 g
chlorhexidine, chlorhydrate 0,5 mg/1 g
gel (unidosse) urétr.
25 x 12,5 g 50,82 €

INSTILLAGEL (Melisana)

lidocaïne, chlorhydrate 0,12 g/6 ml (20 mg/1 ml)
chlorhexidine, digluconate 3,1 mg/6 ml
(0,5 mg/1 ml)
gel (unidosse) urétr.
10 16,39 €
lidocaïne, chlorhydrate 0,23 g/11 ml
(20 mg/1 ml)
chlorhexidine, digluconate 5,7 mg/11 ml
(0,5 mg/1 ml)
gel (unidosse) urétr.
10 21,98 €

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne, chlorhydrate
gel (unidosse) urétr. [2 %]
10 x 200 mg/10 g 23,83 €
gel urétr. [2 %]
1 x 30 g 20 mg/1 g 5,83 €

Anesthésiques locaux injectables

AMPRES (Nordic Pharma)

chloroprocaïne, chlorhydrate
sol. inj. i.théc. [amp., 10 mg/1 ml]
10 x 50 mg/5 ml (1 %) U.H. [104 €]

CHIROCAINE (AbbVie)

lévobupivacaïne (chlorhydrate)
sol. perf. p.dural [sac, 1,25 mg/1 ml]
24 x 125 mg/100 ml (0,125 %) U.H. [382 €]
12 x 250 mg/200 ml (0,125 %) U.H. [318 €]
sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur.
[amp., infiltr. locorégionale, 2,5 mg/1 ml]
10 x 25 mg/10 ml (0,25 %) U.H. [35 €]
sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur.
[amp., infiltr. locorégionale, 5 mg/1 ml]
10 x 50 mg/10 ml (0,5 %) U.H. [39 €]
sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur.
[amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml]
10 x 75 mg/10 ml (0,75 %) U.H. [58 €]

CITANEST (Aspen)

prilocaine, chlorhydrate
sol. inj. épis. /p.dural/p.neur.
[flac., infiltr. locorégionale, 1 %] U.H. [5 €]
1 x 500 mg/50 ml U.H. [5 €]
sol. inj. épis. /p.dural/p.neur.
[flac., infiltr. locorégionale, 2 %] U.H. [5 €]
1 x 1 g/50 ml U.H. [5 €]

LEVOBUPIVACAINE FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

lévobupivacaïne (chlorhydrate)
sol. perf. p.dural [sac, 1,25 mg/1 ml]
5 x 125 mg/100 ml (0,125 %) U.H. [62 €]
5 x 250 mg/200 ml (0,125 %) U.H. [103 €]
sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur.
[amp., infiltr. locorégionale, 2,5 mg/1 ml]
5 x 25 mg/10 ml (0,25 %) U.H. [14 €]
sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur.
[amp., infiltr. locorégionale, 5 mg/1 ml]
5 x 50 mg/10 ml (0,5 %) U.H. [15 €]
sol. inj./sol. perf. à diluer i.théc./p.dural/p.neur.
[amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml]
5 x 75 mg/10 ml (0,75 %) U.H. [22 €]

LIDOCAINE ACCORD (Accord)

lidocaïne, chlorhydrate
sol. inj. i.m./i.v./p.dural/p.neur.
[amp., infiltr. locorégionale, 10 mg/1 ml]
20 x 100 mg/10 ml (1 %) U.H. [17 €]
sol. inj. i.m./i.v./p.dural/p.neur.
[amp., infiltr. locorégionale, 20 mg/1 ml]
20 x 200 mg/10 ml (2 %) U.H. [18 €]
sol. inj. i.m./i.v./p.dural/p.neur.
[flac., infiltr. locorégionale, 10 mg/1 ml]
1 x 200 mg/20 ml (1 %) U.H. [2 €]
sol. inj. i.m./i.v./p.dural/p.neur.
[flac., infiltr. locorégionale, 20 mg/1 ml]
1 x 400 mg/20 ml (2 %) U.H. [2 €]

LINISOL (B. Braun)

lidocaïne, chlorhydrate		
sol. inj. i.v./s.c./i.derm./p.dural [amp., 1 %]	U.H.	[26 €]
20 x 100 mg/10 ml		
sol. inj. i.v./s.c./p.dural [amp., 2 %]	U.H.	[27 €]
20 x 200 mg/10 ml		

MARCAINE (Aspen)

bupivacaïne, chlorhydrate		
sol. inj. i.théc. Hyperbare		
[amp., infiltr. locorégionale, 0,5 %]	U.H.	[29 €]
5 x 20 mg/4 ml		
sol. inj. p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale, 0,5 %]	R/	27,72 €
5 x 100 mg/20 ml		

MARCAINE AVEC ADRENALINE (Aspen) Ⓞ

bupivacaïne, chlorhydrate 100 mg/20 ml (0,5 %)		
épinéphrine (hydrogénotartrate) 100 µg/20 ml (1/200.000)		
0,5% - 1/200 000 sol. inj. p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale]	R/	27,72 €
5 x 20 ml		

MEPIVACAINE HCL ACCORD (Accord)

mépipacaïne, chlorhydrate		
sol. inj. p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale, 1 %]	R/	17,94 €
5 x 200 mg/20 ml		
sol. inj. p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale, 2 %]	R/	19,12 €
5 x 400 mg/20 ml		

NAROPIN (Aspen)

ropivacaïne, chlorhydrate		
sol. inj. i.théc.	[amp., 5 mg/1 ml]	
5 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	R/	32,84 €
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]		
5 x 40 mg/20 ml (0,2 %)	R/	28,31 €
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml]		
5 x 150 mg/20 ml (0,75 %)	R/	40,75 €
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 10 mg/1 ml]		
5 x 200 mg/20 ml (1 %)	R/	50,97 €
sol. inj./perf. p.dural/p.neur. [flac., infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]		
5 x 200 mg/100 ml (0,2 %)	R/	79,18 €
5 x 400 mg/200 ml (0,2 %)	R/	118,84 €

PROCAINE HCL STEROP (Sterop)

procaïne, chlorhydrate		
sol. inj. i.m./s.c. [amp., 1 %]		
10 x 20 mg/2 ml	R/	11,46 €
10 x 100 mg/10 ml	R/	11,67 €
sol. inj. i.m./s.c. [amp., 4 %]		
3 x 80 mg/2 ml	R/	6,72 €

ROPIVACAINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ropivacaïne, chlorhydrate		
sol. inj. i.théc. [amp., 5 mg/1 ml]		
5 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	U.H.	[23 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]		
5 x 40 mg/20 ml (0,2 %)	U.H.	[19 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml]		
5 x 150 mg/20 ml (0,75 %)	U.H.	[31 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 10 mg/1 ml]		
5 x 200 mg/20 ml (1 %)	U.H.	[41 €]
sol. perf. p.dural/p.neur.		
[sac, infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]		
5 x 200 mg/100 ml (0,2 %)	U.H.	[69 €]
5 x 400 mg/200 ml (0,2 %)	U.H.	[109 €]

ROPIVACAINE HCL B. BRAUN (B. Braun)

ropivacaïne, chlorhydrate		
sol. inj. i.théc. [amp., 5 mg/1 ml]		
20 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	U.H.	[72 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 2 mg/1 ml]		
20 x 40 mg/20 ml (0,2 %)	U.H.	[58 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 7,5 mg/1 ml]		
20 x 150 mg/20 ml (0,75 %)	U.H.	[98 €]
sol. inj./perf. p.dural/p.neur.		
[amp., infiltr. locorégionale, 10 mg/1 ml]		
20 x 200 mg/20 ml (1 %)	U.H.	[128 €]

SCANDICAINE (Aspen)

mépipacaïne, chlorhydrate		
sol. inj. p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale, 1 %]	R/	20,67 €
5 x 200 mg/20 ml		
sol. inj. p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale, 2 %]	R/	22,03 €
5 x 400 mg/20 ml		

TACHIPRI (Nordic Pharma)

prilocaine, chlorhydrate		
sol. inj. i.théc. Hyperbar [amp., 20 mg/1 ml]		
10 x 100 mg/5 ml (2 %) U.H.		[91 €]

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne, chlorhydrate		
sol. inj. i.v./i.artic./p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale, 1 %]	R/	3,58 €
1 x 200 mg/20 ml		
sol. inj. i.v./i.artic./p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale, 2 %]	R/	3,74 €
1 x 400 mg/20 ml		
(aussi pour usage en dentisterie)		

XYLOCAINE AVEC ADRENALINE (Aspen) Ⓞ

lidocaïne, chlorhydrate 200 mg/20 ml (1 %)		
épinéphrine (hydrogénotartrate) 100 µg/20 ml (1/200.000)		
sol. inj. i.artic./p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale]	R/	4,42 €
1 x 20 ml		
lidocaïne, chlorhydrate 400 mg/20 ml (2 %)		
épinéphrine (hydrogénotartrate) 100 µg/20 ml (1/200.000)		
sol. inj. i.artic./p.dural/p.neur.		
[flac., infiltr. locorégionale]	R/	4,42 €
1 x 20 ml		
(aussi pour usage en dentisterie)		

Anesthésiques locaux au niveau des muqueuses pour usage exclusif en dentisterie

HURRICAIN (Vedefar)

benzocaïne sol. spray gingiv./oromuq. 51 g 200 mg/1 ml	U.H.	[51 €]
gel gingiv./oromuq. 28,5 g 200 mg/1 g	U.H.	[28 €]

ORAQIX (Denta)

lidocaïne 25 mg/1 g prilocaine 25 mg/1 g gel p.odont. [cart.] 20 x 1,7 g	U.H.	[118 €]
---	------	---------

XOGEL (Septodont)

lidocaïne 50 mg/1 g cétrimide 1,5 mg/1 g gel gingiv./oromuq. Adulte 50 g	U.H.	[70 €]
gel gingiv./oromuq. Enfants 50 g	U.H.	[70 €]

XYLONOR (Septodont)

lidocaïne 50 mg/1 g cétrimide 1,5 mg/1 g tampon impr. gingiv./oromuq. Pellets 200	U.H.	[74 €]
lidocaïne 150 mg/1 g cétrimide 1,5 mg/1 g sol. spray gingiv./oromuq. (alc.) 36 g	U.H.	[45 €]

Anesthésiques locaux injectables pour usage exclusif en dentisterie

LIGNOSPAN (Septodont)

lidocaïne, chlorhydrate 20 mg/1 ml (2 %) épinéphrine (hydrogénotartrate) 12,5 µg/1 ml (1/80.000)		
sol. inj. oromuq./s.muq. [cart.] 50 x 1,8 ml	U.H.	[37 €]

MEPIVASTESIN (Denta)

mépivacaine, chlorhydrate sol. inj. s.muq. [cart.] 50 x 1,7 ml 30 mg/1 ml (3 %)	U.H.	[21 €]
---	------	--------

SCANDONEST (Septodont)

mépivacaine, chlorhydrate sol. inj. oromuq./s.muq. Sans Vasoconstricteur [cart.] 50 x 1,8 ml 30 mg/1 ml (3 %)	U.H.	[37 €]
--	------	--------

SEPTANEST (Septodont)

articaïne, chlorhydrate 40 mg/1 ml (4 %) épinéphrine (hydrogénotartrate) 5 µg/1 ml (1/200.000)		
sol. inj. s.muq. Normal [cart.] 50 x 1,8 ml	U.H.	[37 €]
articaïne, chlorhydrate 40 mg/1 ml (4 %) épinéphrine (hydrogénotartrate) 10 µg/1 ml (1/100.000)		
sol. inj. s.muq. Special [cart.] 50 x 1,8 ml	U.H.	[37 €]

UBISTESIN ADRENALINE (Denta)

articaïne, chlorhydrate 40 mg/1 ml (4 %) épinéphrine (chlorhydrate) 5 µg/1 ml (1/200.000)		
sol. inj. dent. [cart.] 50 x 1,7 ml	U.H.	[27 €]
articaïne, chlorhydrate 40 mg/1 ml (4 %) épinéphrine (chlorhydrate) 10 µg/1 ml (1/100.000)		
sol. inj. dent. [cart.] 50 x 1,7 ml	U.H.	[27 €]

Le chapitre 19. Agents de diagnostic n'est pas disponible dans la version imprimée. Pour ce chapitre (textes introductifs et spécialités), voir www.cbip.be/agents_de_diagnostic

20. Médicaments divers

- 20.1. Antidotes et chélateurs
- 20.2. Obésité
- 20.3. Maladies métaboliques congénitales
- 20.4. Médicaments homéopathiques

20.1. ANTIDOTES ET CHÉLATEURS

- Pour la prise en charge générale des intoxications, voir *Intro.7.1.*

- A l'exception du glucose ou du glucagon administrés en cas d'hypoglycémie provoquée par des hypoglycémifiants, les antidotes spécifiques ne sont généralement pas appropriés pour un usage en première ligne. Les hôpitaux prenant en charge des cas d'intoxication aiguë doivent bien entendu disposer d'une série d'antidotes. La composition de cette liste sera établie sur base d'ouvrages classiques en toxicologie clinique et de préférence en concertation avec le Centre Antipoisons.

- Seuls les antidotes enregistrés comme médicaments sont mentionnés ici. Il existe en outre des antidotes qui sont disponibles auprès du Centre Antipoisons ou qui sont importés de l'étranger [voir *Folia de septembre 2013*]. Pour toute information, il est toujours possible de s'adresser au Centre Antipoisons (tél. 070 245 245 ou www.centreatipoison.be).

20.1.1. Antidotes en cas d'intoxication médicamenteuse

20.1.1.1. Anticorps antidigoxine en cas d'intoxication digitale

Positionnement

- En cas d'intoxication digitale mettant la vie en danger, on utilise des anticorps antidigoxine. Il n'existe pas de spécialité enregistrée en Belgique à base d'anticorps antidigoxine. La spécialité Digifab® peut être importée de l'étranger selon la procédure en vigueur [voir *Folia de septembre 2013*] si elle n'est pas disponible via le Centre Antipoisons.

20.1.1.2. Protamine comme antidote de l'héparine

Positionnement

- La protamine est l'antidote des héparines (voir 2.1.2.2.1.); la durée d'action

de l'héparine étant plus longue que celle de la protamine, une seconde injection de protamine est souvent nécessaire. Pour les héparines de bas poids moléculaire, la neutralisation par la protamine est incomplète.

Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Hypotension et bradycardie.

Posologie

- 1.400 UI de protamine neutralisent environ 1.400 UI d'héparine ou 1.000 UI anti-Xa d'une héparine de bas poids moléculaire. Il convient toutefois de tenir compte du temps écoulé depuis l'administration de l'héparine.

PROTAMINE SULFAAT LEO (Leo)

protamine, sulfate		
sol. inj./perf. i.v. [amp.]		
5 x 7.000 UI/5 ml	R/	47,30 €

20.1.1.3. Vitamine K comme antidote des antagonistes de la vitamine K

Positionnement

- La vitamine K (phytoménadione = vitamine K₁) peut être utilisée par voie orale ou en injection intraveineuse lente en cas de surdosage des antagonistes de la vitamine K (voir 2.1.2.1.1.); il est souvent nécessaire de répéter l'administration de vitamine K (voir 14.2.1.4.). La vitamine K n'agit pas immédiatement. En cas de surdosage grave avec saignement important, il est important d'administrer des complexes de facteurs de coagulation (voir 2.2.1.).

20.1.1.4. Idarucizumab comme antidote du dabigatran

Positionnement

- L'idarucizumab, un antidote spécifique du dabigatran (voir 2.1.2.1.2.) peut être utilisé lorsqu'il est nécessaire de neutraliser rapidement ses effets anticoagulants en cas de saignement important ou d'intervention urgente. Les données concernant son efficacité et

son innocuité sont limitées [voir *Folia de mai 2016 et février 2018*].

PRAXBIND (Boehringer Ingelheim) ▼

idarucizumab (biosynthétique)
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
2 x 2,5 g/50 ml U.H. [2.687 €]

20.1.1.5. Glucagon et glucose en cas d'hypoglycémie

Positionnement

– Dans les hypoglycémies iatrogènes, la prise orale de glucides à absorption rapide (p.ex.jus de fruit ou glucose) suivie de celle d'hydrates de carbone à absorption lente (p.ex.fruit ou pain) suffit chez le patient conscient.

– En cas d'hypoglycémie due à l'insuline, du glucagon (0,5 à 1 mg) peut être injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée: à ces faibles doses, les effets indésirables sont essentiellement des nausées et des vomissements.

– L'utilité du glucagon dans les hypoglycémies dues aux sulfamidés hypoglycémisants est controversée. L'administration de glucose par voie intraveineuse est à préférer.

– La durée d'action du glucagon est courte (40 minutes). Il convient de tenir compte de la réapparition possible de l'hypoglycémie, surtout avec les antidiabétiques à longue durée d'action.

– En cas d'hypoglycémie sévère, p.ex.en cas de coma, on donnera du glucose par voie intraveineuse (10 à 15 g à répéter si nécessaire). Des ampoules de 3 ou 5 g/10 ml sont souvent utilisées. En raison du caractère irritant d'une telle solution hypertonique sur les veines, certains médecins préfèrent utiliser des solutions moins concentrées: elles sont moins irritantes, mais il faut injecter un volume plus grand. Du glucagon peut être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire lorsqu'on ne dispose pas de glucose pour usage intraveineux ou que celui-ci ne peut pas être administré.

– Le glucagon se conserve 18 mois à une température ne dépassant pas 25° C.

Contre-indications

– Glucagon: phéochromocytome.

Effets indésirables

– Glucagon: nausées, vomissements.

Glucagon

GLUCAGEN (Novo Nordisk)

glucagon (chlorhydrate) (biosynthétique)
sol. inj. (pdr + solv.) i.m./i.v./s.c. Hypokit
[flac. + ser. préremplie]
1 x 1 mg + 1 ml solv. R/b O 24,21 €

Glucose

GLUCOSE STEROP (Sterop)

glucose		
sol. perf. i.v. [amp., 100 mg/1 ml]		
10 x 1 g/10 ml (10 %) R/		15,01 €
sol. perf. i.v. [amp., 200 mg/1 ml]		
10 x 2 g/10 ml (20 %) R/		15,01 €
10 x 4 g/20 ml (20 %) R/		20,68 €
sol. perf. i.v. [amp., 300 mg/1 ml]		
10 x 3 g/10 ml (30 %) R/		20,69 €
10 x 6 g/20 ml (30 %) R/		20,69 €
sol. perf. i.v. [amp., 500 mg/1 ml]		
10 x 5 g/10 ml (50 %) R/		18,44 €
10 x 10 g/20 ml (50 %) R/		21,67 €
sol. perf. i.v. [flac., 500 mg/1 ml]		
50 x 25 g/50 ml (50 %) U.H.		[100 €]

20.1.1.6. Acétylcystéine en cas d'intoxication au paracétamol

Positionnement

– La N-acétylcystéine (voir 4.2.2.1.) est utilisée par voie intraveineuse en cas d'intoxication aiguë au paracétamol.

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques non IgE-médiées (p.ex. œdème angioneurotique, bronchospasme) en cas d'administration intraveineuse.

20.1.1.7. Naloxone en cas d'intoxication par les opioïdes

La naloxone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes centraux et périphériques.

Positionnement

– La naloxone est utilisée dans le traitement des intoxications aiguës par des opioïdes, p.ex.pour combattre la dépression respiratoire.

Effets indésirables

– Vertiges, céphalées, tremblements, nausées, tachycardie, hypo- ou hypertension; rarement: convulsions, arrêt cardiaque, œdème pulmonaire, réactions allergiques allant jusqu'au choc anaphylactique.

Précautions particulières

– Un blocage trop rapide des récepteurs aux opioïdes peut entraîner chez les patients intoxiqués ou les patients qui prennent des opioïdes de façon chronique des symptômes aigus de sevrage avec entre autres des nausées, des vomissements, de la sudation, des vertiges, une hyperventilation, une hypo- ou hypertension et des arythmies (y compris tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire). Il est dès lors important de titrer la naloxone.

– La durée d'action de la naloxone est significativement plus courte que celle

des opioïdes; une surveillance rapprochée du patient est donc nécessaire et des administrations répétées ou une perfusion continue peuvent être nécessaires.

NALOXON B. BRAUN (B. Braun)
naloxone, chlorhydrate
sol. inj./perf. i.m./i.v. [amp.]
10 x 0,4 mg/1 ml R/ 38,87 €

20.1.1.8. Flumazénil en cas d'intoxication aux benzodiazépines

Positionnement

– La place du flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, est limitée. Il peut parfois être utile, p.ex. après l'utilisation d'une benzodiazépine lors d'interventions mineures. Son utilisation en cas de surdosage d'une benzodiazépine est controversée et doit se faire sous surveillance stricte.

Contre-indications

– Epilepsie (antécédent ou traitement actuel).
– Patients traités de manière chronique par des benzodiazépines étant donné le risque de sevrage aigu avec convulsions.
– Utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8.) ou des troubles du rythme cardiaque, entre autres des antidépresseurs tricycliques.

ANEXATE (Roche)
flumazénil
sol. inj./perf. i.v. [amp.]
1 x 0,5 mg/5 ml U.H. [15 €]

FLUMAZENIL B. BRAUN (B. Braun)
flumazénil
sol. inj./perf. i.v. [amp.]
5 x 0,5 mg/5 ml U.H. [67 €]

20.1.1.9. Bleu de méthylène en cas de méthémoglobiniémie

Positionnement

– Le bleu de méthylène (chlorure de méthylthioninium) est utilisé en injection intraveineuse lente dans le traitement symptomatique aigu de la méthémoglobiniémie induite par des médicaments ou des produits chimiques.

Contre-indications

– Déficit en glucose-6-phosphate dés-hydrogénase dû au risque d'hémolyse.

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques, nausées, vomissements, douleurs précordiales,

céphalées, vertiges, tremblements, confusion, coloration bleu-vert des urines.

METHYLTHIONINIUM CHLORIDE PROVEBLUE (Lamepro)

méthylthioninium, chlorure
sol. inj. i.v. [amp.]
5 x 50 mg/10 ml U.H. [234 €]

METIBLO (Sterop)

méthylthioninium, chlorure
sol. inj. i.v. [amp.]
10 x 10 mg/1 ml R/ 28,29 €
100 x 50 mg/5 ml U.H. [276 €]

20.1.2. Antidotes en cas d'intoxication non médicamenteuse

20.1.2.1. Hydroxocobalamine en cas d'intoxication au cyanure

Positionnement

– L'administration d'hydroxocobalamine est indiquée en cas d'intoxication par du cyanure ou des substances cyanogènes.

Effets indésirables

– Réactions anaphylactiques.

CYANOKIT (SERB)

hydroxocobalamine
sol. perf. (i.v.) [flac.]
1 x 5 g U.H. [636 €]

20.1.2.2. Silibinine en cas d'intoxication par des amatoxines (amanite phalloïde)

Positionnement

– La silibinine est utilisée, sans beaucoup de preuves, pour contrecarrer la nécrose hépatique dans l'intoxication par des champignons contenant des amatoxines, par exemple l'amanite phalloïde (*Amanita phalloides*).

LEGALON-SIL (Meda Pharma)

silibinine
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]
4 x 350 mg U.H. [625 €]

20.1.2.3. Atropine en cas d'intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides)

L'atropine contrecarre l'effet de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques centraux et périphériques avec peu d'effet sur les récepteurs nicotiniques. L'atropine est le prototype des anticholinergiques (voir Intro.6.2.3.).

Positionnement

– L'atropine (voir 1.8.4.1.) est utilisée dans l'intoxication par des inhibiteurs des cholinestérases (insecticides, gaz neurotoxiques).
 – L'atropine est aussi utilisée dans l'intoxication par des médicaments bradycardisants.
 – Pour les autres indications de l'atropine, voir 1.8.4.1.

20.1.2.4. Éthanol en cas d'intoxication au méthanol**Positionnement**

– L'éthanol est utilisé en cas d'intoxication au méthanol ou à l'éthylène glycol (cette dernière indication ne figure pas dans le RCP).

Contre-indications

– Insuffisance hépatique.

ETHANOL STEROP (Sterop)

éthanol			
sol. perf. à diluer i.v. (alc.) [amp.]	R/		21,83 €
10 x 10 ml 96 %			

20.1.3. Chélateurs**20.1.3.1. Chélateurs du potassium****Indications (synthèse du RCP)**

– Hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale.

Contre-indications

– Maladie intestinale obstructive; nouveau-nés présentant une diminution de la motricité intestinale.
 – Polystyrène sulfonate, calcium: aussi hyperparathyroïdie, myélome multiple, sarcoidose, carcinome métastatique.

Effets indésirables

– Polystyrène sulfonate, calcium: risque d'hypercalcémie.
 – Polystyrène sulfonate, sodium: risque d'hypernatrémie.

Polystyrène sulfonate, calcium

KAYEXALATE CA (Sanofi Belgium)

polystyrène sulfonate, calcium			
susp. (pdr) or./rect.	R/a	○	22,23 €
300 g			

SORBISTERIT (Vifor Fresenius)

polystyrène sulfonate, calcium			
susp. (pdr) or./rect.	R/a	○	31,69 €
500 g			

Polystyrène sulfonate, sodium

KAYEXALATE NA (Sanofi Belgium)

polystyrène sulfonate, sodium			
susp. (pdr) or./rect.	R/a	○	25,40 €
450 g			

20.1.3.2. Chélateurs du fer**Positionnement**

– Le déférasirox, la défériprone et la déféroxamine forment avec les ions ferriques des chélates solubles. La déféroxamine est utilisée dans les intoxications martiales aiguës et chroniques. Le déférasirox et la défériprone sont utilisés dans certaines maladies caractérisées par une accumulation de fer.

Contre-indications

– Déférasirox: insuffisance hépatique, insuffisance rénale.
 – Défériprone: antécédents d'agranulocytose ou de neutropénie.

Interactions

– Le déférasirox est un inhibiteur du CYP1A2 et du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Effets indésirables

– Déférasirox: insuffisance hépatique, hémorragies gastro-intestinales, tubulopathie rénale, augmentation de la créatininémie; un contrôle régulier de la fonction hépatique et rénale est recommandé.
 – Défériprone: neutropénie et agranulocytose; un contrôle sanguin hebdomadaire est recommandé.
 – Déféroxamine: réactions au niveau du site d'injection, rarement allergie.

DESFERAL (Novartis Pharma)

déféroxamine, mésilate			
sol. inj./perf. (pdr) i.m./i.v./s.c. [flac.]	R/a	○	34,03 €
10 x 500 mg			

EXJADE (Novartis Pharma) ▼ ▽ ♀♂

déférasirox			
compr. pellic.			
90 x 90 mg		U.H.	[526 €]
90 x 180 mg		U.H.	[1.133 €]
90 x 360 mg		U.H.	[2.104 €]

FERRIPROX (Pharma Logistics)

défériprone			
compr. pellic. (séc.)			
100 x 500 mg	R/a!	○	190,32 €
sol.			
500 ml 100 mg/1 ml	R/a!	○	197,86 €

20.1.3.3. Chélateurs du phosphate**Positionnement**

– L'acétate de calcium, le lanthane, l'oxyhydroxyde sucro-ferrique et le sévelamer sont utilisés pour combattre

l'hyperphosphatémie chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Contre-indications

- Calcium acétate: hypercalcémie, hypercalciurie.
- Oxyhydroxyde sucro-ferrique: hémochromatose.
- Sévélamer: obstruction intestinale.

Effets indésirables

- Calcium acétate: nausées, prurit, hypercalciurie.
- Lanthane: hypo- ou hypercalciurie, troubles gastro-intestinaux.
- Oxyhydroxyde sucro-ferrique: troubles gastro-intestinaux, diarrhée ou constipation, noircissement des selles.
- Sévélamer: troubles gastro-intestinaux.

FOSRENOL (Shire)

lanthane (carbonate) compr. à croquer	R/b! ○	186,73 €
90 x 500 mg	R/b! ○	231,08 €
90 x 750 mg	R/b! ○	262,80 €
90 x 1 g		
poudre (sachet) or.		
90 x 750 mg	R/b! ○	231,08 €
90 x 1 g	R/b! ○	262,80 €

RENAGEL (Sanofi Belgium)

sévélamer (chlorhydrate) compr. pellic.	R/b! ○	156,62 €
180 x 800 mg		

RENEPHO (Vifor Fresenius)

calcium, acétate 435 mg magnésium, carbonate 235 mg compr. pellic. (séc.)	R/b ○	23,60 €
180		

RENVELA (Sanofi Belgium)

sévélamer, carbonate compr. pellic.	R/b! ○	149,08 €
180 x 800 mg		
susp. (pdr, sachet)	R/b! ○	149,08 €
60 x 2,4 g		

VELPHORO (Vifor Fresenius) ▼

fer(III) (sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique) compr. à croquer	R/b! ○	205,81 €
90 x 500 mg		

20.2. OBÉSITÉ

Positionnement

– Voir la Fiche de transparence «Obésité», Folia de juin 1999 et Folia de février 2005.

– La place des médicaments dans la prise en charge de l'obésité est limitée, et pour aucun médicament, un effet favorable à long terme sur la mortalité et la morbidité n'a été mis en évidence. Un traitement médicamenteux n'a de sens que dans le cadre d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire, en association à d'autres mesures (p.ex. modifications diététiques, activité phy-

sique, thérapie comportementale) et ce, en cas de surcharge pondérale importante (Indice de Masse Corporelle ou IMC > 30, ou > 27 en cas d'association à d'autres facteurs de risque tels que hypertension, diabète ou hyperlipidémie).

– Un certain nombre de dérivés de l'amphétamine utilisés auparavant dans le traitement de l'obésité, ont été retirés du marché. Certains d'entre eux peuvent encore être prescrits en préparation magistrale en Belgique. Leur utilisation dans le cadre de l'obésité ne se justifie pas étant donné leur rapport bénéfique/risque défavorable (risque d'hypertension pulmonaire, valvulopathies ou hémorragie cérébrale).

– En dehors du contexte d'un diabète, la metformine (voir 5.1.) n'a pas de place dans la prise en charge de l'obésité.

– L'orlistat peut légèrement renforcer la perte de poids obtenue grâce à une adaptation du style de vie. Après l'arrêt du traitement, le poids augmente à nouveau progressivement.

– Le liraglutide, un analogue du GLP-1 aussi utilisé dans le diabète de type 2 (voir 5.1.6.), est utilisé à une dose plus élevée dans la prise en charge de l'obésité. Le liraglutide entraîne une légère perte de poids, sans effet démontré sur les complications de l'obésité. La reprise de poids est progressive à l'arrêt du traitement.

20.2.1. Orlistat

L'orlistat inhibe les lipases gastro-intestinales, et diminue ainsi l'absorption des graisses.

Positionnement

– Voir 20.2.

– L'orlistat n'exerce pas d'effet anorexigène central.

Contre-indications

- Syndromes de malabsorption.
- Cholestase.

Effets indésirables

- Pertes anales graisseuses, flatulences et diarrhées, dyspepsie, distension abdominale.
- Hypoglycémies.
- Céphalées.
- Infections des voies respiratoires supérieures, symptômes grippaux.
- Rarement: hépatite sévère, pancréatite et néphropathie à l'oxalate.

Interactions

– Diminution de l'absorption des vitamines liposolubles, p.ex. la vitamine K (avec augmentation possible de l'INR)

et la vitamine D (avec des conséquences possibles sur le métabolisme osseux).

– Diminution de l'absorption d'autres médicaments, parmi lesquels des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (entre autres ciclosporine, lévothyroxine, certains antiépileptiques) et les contraceptifs oraux.

Précautions particulières

– Une réduction drastique des graisses alimentaires s'impose pendant le traitement vu le risque de stéatorrhée.
– L'utilisation chez l'enfant est à déconseiller.

Posol. 60 à 120 mg au repas, jusqu'à 3 x p.j.

ORLISTAT SANDOZ (Sandoz) ▽

orlistat gél.		
42 x 60 mg		25,98 €
84 x 60 mg		40,33 €
126 x 60 mg		51,69 €
84 x 120 mg	R/	62,29 €

ORLISTAT TEVA (Teva) ▽

orlistat gél.		
60 x 60 mg		32,99 €
120 x 60 mg		49,00 €
90 x 120 mg	R/	63,92 €

XENICAL (BePharBel)

orlistat gél.		
84 x 120 mg	R/	79,90 €

XENICAL (Impexeco)

orlistat gél.		
84 x 120 mg (distribution parallèle)	R/	79,90 €

XENICAL (PI-Pharma)

orlistat gél.		
84 x 120 mg (distribution parallèle)	R/	79,90 €

20.2.2. Liraglutide

Le liraglutide est un analogue de l'hormone incrépine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); il s'agit d'une hormone intestinale qui augmente la sécrétion d'insuline, réduit celle de glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit la prise alimentaire.

Positionnement

– Voir 20.2.

Contre-indications

– Voir 5.1.6.

Effets indésirables

– Réactions au site d'injection.
– Hypoglycémie.

– Troubles gastro-intestinaux, calculs biliaires; rarement: cholécystite et pancréatite.

– Formation d'anticorps: sa signification clinique n'est pas claire.

Grossesse et allaitement

– Voir 5.1.6.

Interactions

– Voir 5.1.6.

Précautions particulières

– Voir 5.1.6.

Posol. 0,6 à 3 mg p.j. en 1 injection

SAXENDA (Novo Nordisk) ▼

liraglutide (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
5 x 18 mg/3 ml R/ 244,99 €

20.3. MALADIES MÉTABOLIQUES CONGÉNITALES

Positionnement

– L'acide carglumique, un analogue du N-acétylglutamate, est utilisé dans le traitement de l'hyperammoniémie due entre autres au déficit en N-acétylglutamate synthétase.

– L'agalsidase alpha et l'agalsidase bêta, des enzymes recombinantes, et le migalastat sont utilisés dans le traitement de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase).

– L'alglucosidase alfa, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase).

– La bêtaïne est utilisée comme adjuvant dans le traitement de l'homocystinurie d'origines diverses.

– La galsulfase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidose de type VI, déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase).

– L'hémine, un dérivé du plasma humain, est utilisée dans le traitement des crises aiguës de porphyrie hépatique.

– L'icatibant, un antagoniste de certains récepteurs de la bradykinine et de la C1 estérase, est utilisé dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'œdème angioneurotique héréditaire.

– L'idursulfase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Hunter (mucopolysaccharidose de type II, déficit en iduronate-2-sulfatase).

– L'imiglucérase et la vélaglucérase alfa (enzymes recombinantes), et le miglustat et l'églustat (inhibiteurs enzymatiques) sont utilisés dans le traitement de la

maladie de Gaucher (déficit en β -glucoséridase).

– L'inhibiteur de l' α -1 protéinase, un dérivé du plasma humain, est utilisé comme adjuvant dans le traitement du déficit en α ₁-antitrypsine.

– L'inhibiteur de la C1 estérase, un dérivé du plasma humain, est utilisé dans le traitement des crises aiguës d'œdème angioneurotique héréditaire.

– L'ivacaftor et le lumacaftor agissent sur la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), impliquée dans la production du mucus, et sont utilisés dans le traitement de certaines formes de mucoviscidose.

– La laronidase, une enzyme recombinante, est utilisée dans le traitement de la maladie de Hurler (mucopolysaccharidose de type I, déficit en α -L-iduronidase).

– La mécasérmine, un facteur de croissance insulino-mimétique humain recombinant de type 1 (*Insulin-like Growth Factor-1* ou IGF-1), est utilisée chez les enfants et les adolescents atteints d'un retard de croissance dû à un déficit primaire sévère en IGF-1.

– La nitisinone, un inhibiteur enzymatique, est utilisée dans le traitement de la tyrosinémie héréditaire de type I (déficit en fumaryl acéto-acétase).

– Le nusinersen est un oligonucléotide antisens synthétique utilisé par voie intrathécale dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

– Le phénylbutyrate de sodium est utilisé comme voie alternative d'élimination de l'azote en cas de déficit enzymatique de la synthèse de l'urée.

– La saproptérine, une formulation synthétique de la tétrahydrobioptérine (BH4), est utilisée chez les adultes et les enfants atteints d'hyperphénylalaninémie due entre autres à une phénylcétonurie.

– Le tafamidis, un stabilisateur de la transthyréline, est utilisé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyréline.

– Le zinc est utilisé dans le traitement de la maladie de Wilson pour contre-carrer l'accumulation hépatique de cuivre.

ALDURAZYME (Sanofi Belgium)

laronidase (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 500 U/5 ml U.H. [638 €]

AMMONAPS (Swedish Orphan)

phénylbutyrate, sodium
compr.
250 x 500 mg U.H. [795 €]
gran.
266 g 940 mg/1 g U.H. [1.415 €]

BERINERT (CSL Behring)

inhibiteur de la C1 estérase (plasma humain)
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 U + 10 ml solv. U.H. [562 €]

CARBAGLU (Orphan Europe)

acide carglumique
compr. disp. (séc.)
5 x 200 mg U.H. [291 €]
(médicament orphelin)

CERDELGA (Sanofi Belgium) ▼ ▽

éliglustat (tartrate)
gél.
56 x 84,4 mg U.H. [21.489 €]
(médicament orphelin)

CEREZYME (Sanofi Belgium) ▽

imiglucérase (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 400 U U.H. [1.361 €]

CINRYZE (Shire) ▼ ▽

inhibiteur de la C1 estérase (plasma humain)
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
2 x 500 U + 5 ml solv. U.H. [1.198 €]

CYSTADANE (Orphan Europe)

bétaine
sol. (pdr)
180 g U.H. [441 €]

ELAPRASE (Shire) ▼

idursulfase (biosynthétique)
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 6 mg/3 ml U.H. [2.646 €]

FABRAZYME (Sanofi Belgium) ▽

agalsidase bêta (biosynthétique)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 5 mg U.H. [439 €]
1 x 35 mg U.H. [3.073 €]

FIRAZYR (Shire)

icatibant (acétate)
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 30 mg/3 ml U.H. [1.713 €]
(médicament orphelin)

GALAFOLD (Amicus Therapeutics) ▼ G_{II}D

migalastat (chlorhydrate)
gél.
14 x 123 mg U.H. [17.802 €]
(médicament orphelin)

INCRELEX (Ipsen) ▼ ▽

mécasermine (biosynthétique)
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 40 mg/4 ml U.H. [634 €]

KALYDECO (Vertex) ▼

ivacaftor
compr. pellic.
56 x 150 mg U.H. [19.075 €]
gran. (sachet)
56 x 50 mg U.H. [19.032 €]
56 x 75 mg U.H. [19.032 €]
(médicament orphelin)

KUVAN (Biomarin)

saproptérine, dichlorhydrate
compr. sol.
120 x 100 mg R/a! O 2.914,00 €
(médicament orphelin)

<i>MYOZYME (Sanofi Belgium) ▽</i>									
alglucosidase alfa (biosynthétique)									
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]									
1 x 50 mg									
									[542 €]
<i>NAGLAZYME (LCA) ▼</i>									
galsulfase (biosynthétique)									
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]									
1 x 5 mg/5 ml									
									[1.473 €]
<i>NORMOSANG (Orphan Europe) Ⓓ</i>									
hémine (sang humain)									
sol. perf. à diluer i.v. [amp.]									
4 x 250 mg/10 ml									
(médicament orphelin)									[2.368 €]
<i>ORFADIN (Swedish Orphan)</i>									
nitisinone									
gél.									
60 x 2 mg									[714 €]
60 x 5 mg									[1.427 €]
60 x 10 mg									[2.611 €]
60 x 20 mg									[4.776 €]
<i>ORKAMBI (Vertex) ▼</i>									
lumacaftor 200 mg									
ivacaftor 125 mg									
compr. pellic.									
112									
									[13.774 €]
<i>PULMOLAST (Lamepro)</i>									
inhibiteur de l'alpha-1 protéinase (plasma humain)									
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]									
1 x 1 g + 40 ml solv.									
									[322 €]
<i>REPLAGAL (Shire)</i>									
agalsidase alfa (biosynthétique)									
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]									
1 x 3,5 mg/3,5 ml									
									[1.885 €]
<i>SPINRAZA (Biogen) ▼</i>									
nusinersen (sodium)									
sol. inj. i.théc. [flac.]									
1 x 12 mg/5 ml									
(médicament orphelin)									[88.298 €]
<i>VPRIV (Shire)</i>									
vélaglucérase alfa (biosynthétique)									
sol. perf. (pdr) i.v. [flac.]									
1 x 400 U									
(médicament orphelin)									[1.560 €]
<i>VYNDAQEL (Pfizer) ▼ ▽</i>									
tafamidis (méglumine)									
caps. molle									
30 x 20 mg									
(médicament orphelin)									[13.151 €]
<i>WILZIN (Orphan Europe)</i>									
zinc (acétate)									
gél.									
250 x 25 mg									
250 x 50 mg									
									[201 €]
									[369 €]
<i>ZAVESCA (Actelion) ♀♂</i>									
miglustat									
gél.									
84 x 100 mg									
(médicament orphelin)									[5.741 €]
rieure des médicaments homéopatiques par rapport au placebo [voir <i>Folia de novembre 2010</i>] et <i>Folia de janvier 2018</i>].									
– Les médicaments homéopathiques pour lesquels un enregistrement a été accordé selon les procédures européennes spécifiques, sont repris ci-dessous. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.									
<i>2LEBV (Labo'Life)</i>									
glob. subling.									
30 x 1 dos.									
									R/
									42,52 €
<i>2LHERP (Labo'Life)</i>									
glob. subling.									
30 x 1 dos.									
									R/
									42,52 €
<i>2LPAPI (Labo'Life)</i>									
glob. subling.									
30 x 1 dos.									
									R/
									42,52 €
<i>2LVERU (Labo'Life)</i>									
glob. subling.									
30 x 1 dos.									
glob. subling. Junior									
30 x 1 dos.									
									R/
									42,52 €
<i>ARNIGEL (Boiron)</i>									
gél.									
45 g									
									8,95 €
<i>BERBERIS-HOMACCORD (Heel)</i>									
gtts sol. bucc./or.									
30 ml									
100 ml									
									17,95 €
									40,95 €
<i>CAMILIA (Boiron)</i>									
sol. (unidose)									
30 x 1 ml									
									14,90 €
<i>COLOCYNTHIS-HOMACCORD (Heel)</i>									
gtts sol. bucc./or.									
30 ml									
									17,95 €
<i>CRALONIN (Heel)</i>									
gtts sol. bucc./or.									
30 ml									
100 ml									
									17,95 €
									40,95 €
<i>DROSERA-HOMACCORD (Heel)</i>									
gtts sol. bucc./or.									
30 ml									
									17,95 €
<i>ENGYSTOL (Heel)</i>									
compr.									
50									
250									
									14,95 €
									39,95 €
<i>FERRUM-HOMACCORD (Heel)</i>									
gtts sol. bucc./or.									
30 ml									
									17,95 €
<i>GASTRICUMEEL (Heel)</i>									
compr.									
50									
250									
									14,95 €
									39,95 €
<i>HEPEEL (Heel)</i>									
compr.									
50									
250									
									14,95 €
									39,95 €

20.4. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

Positionnement

– A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve valable d'une efficacité supé-

<i>HOMEOPTIC (Boiron)</i> collyre sol. (unidose) 10 x 0,4 ml 30 x 0,4 ml	7,90 € 14,90 €	<i>OTEEL (Heel)</i> gtts sol. (unidose) auric. 10 x 0,45 ml	13,95 €
<i>LUFFA-HEEL (Heel)</i> compr. 50 250	14,95 € 39,95 €	<i>SABAL-HOMACCORD (Heel)</i> gtts sol. bucc./or. 30 ml 100 ml	17,95 € 40,95 €
<i>LUFFEEL (Heel)</i> sol. spray nas. 20 ml	10,95 €	<i>SPASCUPREEL (Heel)</i> compr. 50 250	14,95 € 39,95 €
<i>MAMA NATURA DORMI (VSM)</i> compr. 120	10,95 €	<i>TARTEPHEDREEL (Heel)</i> gtts sol. bucc./or. 30 ml 100 ml	17,95 € 40,95 €
<i>MAMA NATURA GASTRO (VSM)</i> compr. 120	10,95 €	<i>TRAUMEEL (Heel)</i> compr. 50 250	14,95 € 39,95 €
<i>MULIMEN (Heel)</i> gtts sol. bucc./or. 50 ml	24,95 €	<i>NEUREXAN (Heel)</i> compr. 50 100 250	17,95 € 40,95 € 23,95 € 39,95 €
<i>NUX VOMICA-HOMACCORD (Heel)</i> gtts sol. bucc./or. 30 ml 100 ml	17,95 € 40,95 €	<i>TRAUMEEL (Heel)</i> compr. 50 250 gtts sol. bucc./or. 30 ml 100 ml crème 50 g 100 g gel 50 g 100 g	12,95 € 19,95 € 12,95 € 19,95 €
<i>OCULO-HEEL (Heel)</i> collyre sol. (unidose) 15 x 0,45 ml	11,95 €	<i>VERTIGOHEEL (Heel)</i> compr. 100 250	24,95 € 39,95 €
<i>OSCILLOCOCCINUM (Boiron)</i> glob. 6 x 1 dos. 30 x 1 dos.	11,50 € 29,95 €	<i>VIBURCOL (Heel)</i> supp. 12	10,95 €

Index

Cet index reprend les spécialités (en gras), les principes actifs (en caractère normal) et certains groupes thérapeutiques (en italique) mentionnés dans le répertoire, ainsi que certains termes de l'Introduction (en italique). Certains détails (nom de firme, retard, forte...) ne sont pas mentionnés dans cet index. Les chiffres en italique font référence à un principe actif présent dans une association.

- Acidexam** 220
Aacificemine 242-243
 Abacavir 452, 452-453, 457
Abacavir / Lamivudine(e) 452
Abasaglar 198
 Abatacept 507
Abelcet 438
Abilify 335
 Abiratéronne 541
Abraxane 529
 Acamprosate 360
 Acarbose 206
Acatar 191
Accofil 133
Accupril 75
Accuretic 39
 Acébutolol 39, 64
Acéclofenac 295
 Acéclofénac 295
 Acénocoumarol 119
 Acétazolamide 60
Acetylcystein(e) 189
 Acétylcystéine 189
Acetylsalicylic Acid 112
Aciclovir 450, 561
 Aciclovir 450, 561, 562
Acidcare 139
 Acide acétique 571
 Acide acétylsalicylique 107, 112, 277, 278
 Acide alendronique 314, 315, 316
 Acide alginique 143
 Acide aminolévulinique 574, 605
 Acide ascorbique 157, 161, 278, 543, 553-554, 554, 600
 Acide azélaïque 567
 Acide benzoïque 191
 Acide borique 572
 Acide carglumique 612
 Acide citrique 161, 163, 269
 Acide clavulanique 412-413
 Acide clodronique 314
 Acide cromoglicique 185, 583
 Acide fluténamique 301
 Acide folinique 552
 Acide folique 543, 552, 553-554
 Acide fusidique 559, 564, 580
 Acide hyaluronique 309
 Acide hydroxybutyrique 358
 Acide gadobénique 605
 Acide gadotérique 605
 Acide gadoxétique 605
 Acide ibandronique 314
 Acide ioxitalamique 605
 Acide lactique 571
 Acide lévofolinique 552
 Acide mycophénolique 497-498
 Acide niflumique 300
 Acide oléique 169
 Acide pamidronique 315
 Acide pantothénique 554
 Acide risédronique 315
 Acide salicylique 301, 565-566, 570, 571, 571, 600
Acides gras essentiels 101
Acides gras oméga-3 101
 Acide tranexamique 130
 Acide ursodéoxycholique 147
 Acide valproïque 376, 376
Acide Zoledronique 315
 Acide zolédronique 315
Acidine 137
Acidozol 139
 Acipimox 100
 Acitrétine 571
Aclasta 315
 Acridinium 177, 178
Acné, médicaments, dermatologique 566
systémique 422, 567
Acneplus 568
 Actée à grappes (syn. Cimicifuga racemosa) 246
Act-Hib 481
Actived New 187
Actilyse 126
Activeille 244
Actonel 315
Actonel Combi D 315
Actos 203
Actosolv 126
Actrapid 197
Aculaire 582
Acupan 277
Acyluréidopénicillines 413
Adalat 70
 Adalimumab 500
 Adapalène 567, 568
Adcetris 531
Adcirca 104
 Adéfovir 458
Adempas 104
Adenocor 81
 Adénosine 81
Adenuric 307
 ADH 221
ADHD, médicaments 356
Adoport 498
Adrenaline 87
 Adrénaline (syn. épinéphrine) 87-88, 604-605
Adriblastina 525
Advagraf 498
Advantan 564
Advate 127
Adynovi 127
Aerinaze 594
Aerius 512
 Aescine 91, 566
 Aesculus hippocastanum 91
Aethoxysklerol 92
 Afatinib 534
Afebryl 278
Affusine 559
Afinitor 536
 Aflibercept 532, 590
Afstyla 128
 Agalsidase 612-613
Agents alkylants 517
Aggrastat 115
Agliolax 161
 Agomélatine 352
Agonistes dopaminergiques, hyperprolactinémie 256
Parkinson 367
suppression lactation 256
Agyrax 514
 AINS 292
COX2-sélectifs 298
dermatologique 299
ophtalmique 582
systémique 295
Airflusal 181
Airomir 175
Air-Tal 295
Akineton 371
Akton 324
Akynzeo 153
Albicort 220
 Albutrèpénonacog 128
Alcaine 588
Alcaloïdes de la pervenche 527
Alcoolisme, médicaments 359
Aldactazine 61

- Aldactone** 60
Aldara 573
 Aldesleukine 531
Aldomet 37
Aldurazyme 612
Alecensa 534
 Alelectinib 534
 Alemtuzumab 504
Alendronate 314
 Alendronate 314, 315, 316
Alendronaat + Calcium/Vitamine D 316
Alendrona(a)t(e) Vitamine(e) D 315
AlenSteo 316
Aleve 297
 Alfalcidol 548
 Alfentanil 602
Alfuzosine 263
 Alfuzosine 263
 Algedrate 143
 Alginate 143
Algipan 301
Algisite M 575
Algis-Spray 565
 Alglucosidase 613
Algocod 289
Algostase 278
Algostase Mono 274
Algotra 289
 Alimémazine 513
Alimta 524
 Alirocumab 101
 Alizapride 151
Alka Seltzer 277
Alkeran 518
Allaitement et médicaments (Introduction) 27
Allegra Nasal 597
Allegratab 513
Alleophtha 583
Allergie, médicaments, dermatologique 565
nasal 596
ophtalmique 582
systémique 510, 594
Allergo-COMOD 583
Allergodil 583, 597
Allewyn 577
Allopurinol 306-307
 Allopurinol 306-307
Almogran 391
Almotriptan 391
 Almotriptan 391
 Alogliptine 205, 207
Alomide 583
Alopate 572
Alopexy 574
Aloxi 152
 Alpha-1 protéinase, inhibiteur 613
Alpha-bloquants, hypertension 36
hypertrophie prostatique 262
Alphagan 586
1 Alpha Leo 548
α-RIX-Tetra 470
Alpha-sympathicomimétiques, ophtalmique 586-587
Alpraz 322
Alprazolam 322
 Alprazolam 322-323
Alprolix 128
 Alprostadil 105, 268
 Altéplase 126
 Althaea radix 191
 Altizide 61
Altriabak 583
 Aluminium hydroxyde 143-144
 Aluminium oxyde 143, 146
 Alvérine 145
Alzheimer, médicaments 396
Amanite phalloïde, intoxication 608
Amarylle 201
Ambisome 438
 Ambrisentan 103
 Ambroxol 190, 599
Ameluz 574
 Amfébutamone (syn. bupropion) 350, 362
Amgevita 500
Amikacine 434
 Amikacine 434
 Amiloride 61
Aminoglycosides 433
Aminopénicillines 410
Amiodarone 83
 Amiodarone 83
Amisulpride 334
 Amisulpride 334
 Amitriptyline 348
Amlodipin(e) 69
 Amlodipine 41-42, 45-47, 69, 107
Amlogal 69
Amlor 69
Ammonaps 612
AmoclaneEG 412
Amorolfine 560
 Amorolfine 560
Amoxicillin / Clavulanic Acid 412
Amoxicilline 411
 Amoxicilline 411, 412-413
Amoxiclav 412
 Amphotéricine B 438
Ampres 603
 Amsacrine 537
Amsidine 537
Amukin 434
 Amylase 148
 Amylmétacrésol 600
Anabolisants 211
Anafranil 348
 Anagrélide 537
 Anakinra 502
Analeptiques respiratoires 192
Analgésiques 270, 273
Analgésiques, morphiniques (syn. narcotiques) 279
Analogue(s) de(s), GLP-1 203
gonadoréline 214
prostaglandines, gastro-intestinal 142
prostaglandines, hypertension pulmonaire 103
prostaglandines, ocytociques 247
prostaglandines, ophtalmique 586-587
purines 521
pyrimidines 522
somatostatine 223
vasopressine 221
Anaphylaxie, traitement (Introduction) 31
Anastrozol(e) 539
 Anastrozole 539-540
Androcur 213
Androgel 212
Androgènes 211
Anémie, médicaments 131
Anesthésie générale 602
Anesthésiques locaux 602
dermatologique 301, 565, 603
injectable 603
ophtalmique 588
oropharyngé 599
otique 593
urétral 603
usage dentaire 605
 Anétholtrithione 601
Anexate 608
Angeliq 244
Anginol 599
Angor, médicaments 48
Anidulafungin 439
 Anidulafungine 439
Annaïs 234
Annaïs Continu 234
Anoro 178
Antabuse 360
 Antacides 142
Antagonistes de l'interleukine 501
Antagoniste(s) de(s), 5HT₃ 151
acide folique 520
benzodiazépines 608
calcium 68
gonadoréline 215
morphine 291, 607
NK₁ 152
opioïdes 291, 607
récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa 114
récepteurs de l'angiotensine II 76
récepteurs des leucotriènes 182
vitamine K 116, 606
Antebor 559
Anthelminthiques 443
Anthracyclines 524
Antiacides 142
Antiacnéiques 566
Antiagrégants 110
Antiallergiques, dermatologique 565
nasal 596-597

- ophtalmique* 582
systémique 510, 594
Antiandrogènes 213, 540
Antiangoreux 48
Antiarythmiques 80
Antibactériens,
systémique 404
urinaires 429
Antibiotiques,
dermatologique 559, 564,
 566
ophtalmique 580, 583
otique 580, 593
systémique 404
Anticalciques 68
Anticholinergiques
effets indésirables
(Introduction) 17
inhalés 176
Parkinson 370
Anticoagulants 115
coumariniques 116
coumariniques
interactions 118
oraux 115, 119
parentéral 121
Anticold 595
Anticorps monoclonaux,
antiagrégant 115
antidotes 606
antitumoral 529
antiviral 451
asthme 185
hypercholestérolémie 101
immunosuppresseurs 496,
 498
ostéo-articulaire 317
Antidépresseurs 340
Antidiabétiques 193
Antidiarrhéiques 162
Antidotes 606
Antidouleurs 273
Antiémétiques 149
Antiépileptiques 373
spectre étroit 379
spectre large 375
Antifibrinolytiques 129
Antigrippine 278
Antihémorragiques 127
Antihémorroïdaires 169
Antihistaminiques H₁,
dermatologique 565
nasal 596-597
ophtalmique 582
systémique 510, 594
Antihistaminiques H₂ 137
Antihypertenseurs 33
Antihypertenseurs centraux 36
Anti-inflammatoires non
stéroïdiens 292
dermatologique 299, 301
ophtalmique 582
systémique 295
Antimalariques 443
Antimétabolites 520
Antimigraineux 390
Antimycosiques,
dermatologique 560, 565
systémique 438
vaginal 226
Antipaludéens 443
Antiparasitaires 443
Antiparkinsoniens 365
Antiprogestatifs 255
Antipsoriasiques 569
Antipsychotiques 329
atypiques 334
syndrome malin
(Introduction) 18
Antipyrétiques 270, 273
Antirétroviraux 451
Antirhumatismaux 302
Antisécrétoires 164
Antiseptiques,
dermatologique 556
ophtalmique 580
oropharyngé 599
otique 580
urinaire 429
vaginal 228
Antispasmodiques 145
Antispastiques 387
Antistax 91
Antithrombine 125
Antithrombotiques 109
Antithyroïdiens 209
Antituberculeux 431
Antitumoraux 516
Antitussifs 186
Antiviraux,
dermatologique 561
ophtalmique 581
systémique 449
Anxiolytiques 319
AOD 119
Apidra 196
Apixaban 120
Apocard 84
Apo-Go-Amp 368
Apo-Go-Pen 368
Apomorphine 368
Apomorphine 368
Aporil 571
Apraclonidine 586
Apranax 297
Aprémilast 508
Aprépitant 153
Aprokam 590
Aprotinine 130, 130
Aprovel 77
Aptivus 456
Aquacel 576
Aranesp 131
Arava 304
Arbutine 269
Arcoxia 299
Arctostaphylos uva-ursi 269
Aricept 397
Arimidex 540
Aripiprazol(e) 336
Aripiprazole 335-336
Arixtra 125
ArkoFlex 309
Arlevertan 514
Armunia 234
Arnica montana 565
Arnigel 613
Aromasin 540
Aromatase, inhibiteurs 539
Arsenic trioxyde 537
Artane 371
Artéméthér 447
Arténimol 447
Arteoptic 586
Arthrite chronique,
médicaments 302
Arthrite rhumatoïde,
médicaments 498
Arthrose, médicaments 308
Arthrotec 299
Articaïne 605
Artichaut (syn. Cynara
scolymus) 148, 148
Artirem 605
Artiss 130
Arythmies, médicaments 80
Asa 112, 277
Asaflow 112
Ascorbate 157, 161, 543, 554,
 554, 600
Asénapine 336
Aseptiderm 557
Aspegic 277
Aspirine 112, 277
Aspirine-C 278
Aspirine Cafeine 278
Asthme, médicaments 170
Astrexine 557
Atacand 76
Atacand Plus 42
Atarax 514
Atazanavir 455
Atenolol 64
Aténolol 38-39, 64
Atenolol / Chlortalidone 38
Atézolizumab 531
Atomoxétine 358
Atorasat 95
Atorstatineg 95-96
Atorvastatin(e) 96
Atorvastatine 95-96, 102, 107
Atosiban 248
Atovaquone 445, 448
Atovaquone / Proguanil 445
Atozet 102
Atracurium 602
Atremia 537
Atriance 522
Atripla 454
Atronase 597
Atropine 86
Atropine 86, 584
Atrovent 177
Aubagio 506
Aubeline 328
Aubépine (syn.
Crataegus) 328, 328
Augmentin 413
Augverz 589

- Aureomycin** 581
Avamys 597
 Avanafil 266
Avastin 531
Avaxim 471
Avelox 428
 Avélumab 531
Avessaron 152
 Avibactam 418
Avodart 264
A.Vogel ArnicaforceMed 565
A.Vogel AtrosanMed 309
A.Vogel Prostaforce 265
Avonex 503
 Axitinib 534
 Azacitidine 523
Azactam 419
Azarga 588
Azathioprin(e) 496
 Azathioprine 496
Azelastin-COMOD 583
 Azélastine 583, 597
Azicalm 514
Azilect 370
Azithromycin(e) 421
 Azithromycine 421
Azoft 587
 Aztréonam 419
Azzalure 388
 Bacille Calmette-Guérin 537
 Bacitracine 559, 581
Baclofen 388
 Baclofène 388
Bactrim 429
Bactroban 559
Balcoga 104
 Ballota foetida 328
Balsoclaste Dextromethorphan 187
Balsoclaste Mucolyticum 189
Baraclude 458
 Baryum sulfate 605
 Baricitinib 507
 Basiliximab 496
Baume Pulmonaire 191
Bavencio 531
Baxil 600
 Bazédoxifène 246, 316
BCG 537
 BCG 537
BCG, vaccin 486
Beclometasone 597
 Béclométasone 167, 179, 181-182, 597
Beclophar 179
Becozyme 554
 Bédaquiline 433
Befact 552
 Bélimumab 508
Bellina 234
Bellozal 511
Belsar 78
Belsar Plus 42
Bemfola 250
Bendamustine 520
 Bendamustine 520
Benefix 128
Benepali 500
Benerva 550
Benlysta 508
 Benralizumab 185
 Bensérazide 366
Benzac 566
Benzadermine 568
 Benzalkonium 557
 Benzéthonium 600
 Benzoate 191
 Benzocaïne 605
Benzodiazépines 320
 antagoniste 608
 intoxication 608
 Benzoyle peroxyde 566, 568
 Benzylpénicilline 409
Berberis-Homaccord 613
Beriner 612
Beromun 531
Bespres 79
Bêta-bloquants, ophtalmique 585, 587-588
 systémique 62
Betaferon 503
Betagan 586
Betahistine 593
 Bétahistine 593
 Bétaïne 612
Bêta-lactames 407
 Bétaméthasone 219, 219, 563-564, 564-565, 570
Bêta-mimétiques, inhalés 173, 177, 180
 systémique 248
Betaserc 593
 Bétaxolol 585
 Béthanéchol 262
Betmiga 260
Betnelan V 564
Betnesol 219
Betoptic 585
 Bévacizumab 531
 Bexarotène 537
Bexsero 484
 Bézafibrate 99
Bicalutamide 541
 Bicalutamide 541
 Bicarbonate (syn. hydrogénocarbonate) 143, 157-158
Biclar 421
 Bictégravir 457
Bifiteral 156
 Bifonazole 560
Biktarvy 457
 Bilastine 511
Bimatoprost 586
 Bimatoprost 586, 588
Binocrit 131
Biofenac 295
 Biotine 554
 Bipéridène 371
Bipressil 39
Bisacodyl 159
 Bisacodyl 159-160
 Bismuth 144
Bisolaclar 189
Bisolvon 190
Bisoprolol 65
 Bisoprolol 38-39, 65
Bisphosphonates 313
Bithiol 572
Bivalirudin 124
 Bivalirudine 124
Bleomycine 526
 Bléomycine 526
 Bleu de méthylène (syn. chlorure de méthylthionium) 608
Bleu Patente 605
 Bleu patenté V 605
 Blinatumomab 531
Blincyto 531
Blissel 243
Bocouture 388
Bonefos 314
Bonviva 314
Boostrix 489
Boostrix Polio 490
 Bordetella pertussis, vaccins 489-491
 Bortézomib 537
Bosentan 103-104
 Bosentan 103-104
Bosulif 534
 Bosutinib 534
Botox 388
BPCO, médicaments 170
Bradley 234
Brandocare 141
Braunoderm 558
Braunol 228, 558
Breakyl 284
 Brentuximab 531
Bretaris 177
Brevibloc 66
Brexine 298
Bridion 602
Brilique 114
 Brimonidine 569, 586, 587-588
Brinavess 82
 Brinzolamide 587, 588
 Brivaracétam 378
Briviact 378
 Brivudine 450
 Brolalumab 502
Bromatop 323
Bromazepam 323
 Bromazépam 323
 Bromélaïne 572
Bromhexine 190
 Bromhexine 190
 Bromocriptine 368
 Bromptéridol 333
Bronchocil 189
Bronchodine 187
Broncho-Pectoralis Pholcodine 191
Bronchosedal Codeine 187
Bronchosedal Dextromethorphan 187
Bronchosedal Mucus 190

- Bronchostop** 190
Bronchostop Duo 191
Broncho-Vaxom 491
 Brotizolam 323
Brufen 296
Brufen Codeine 288
Buccolam 325
Buccoverso 599
Budenofalk 167
Budesonide 167, 179-180
 Budésonide 167, 179-180, 181-182, 597
Bufomix 181
 Bumétanide 58
 Bupivacaïne 604, 604
Buprenor(f)(ph)ine 283
 Buprénorphine 283, 363, 364
Buprophar 296
 Bupropione 350, 362
Burinex 58
Buscopan 145
 Busérelïne 214
Busilvex 518
 Busserole (syn. *Arctostaphylos uva-ursi*) 269
 Busulfan 518
 Butamirate 188
 Butoconazole 227
 Butylhyoscine 145
Butyrophénones 333
Bydureon 204
Byetta 204
 C1 estérase, inhibiteur 612
 Cabazitaxel 528
Cabergoline 257
 Cabergoline 257
Cabometyx 534
 Cabozantinib 534
Cacit 312
Cacit Vitamine D3 312
Caelyx 525
Cafeine 192
 Caféine 192, 278, 289, 393
Cafergot 393
Calci-BoneD3 312
Calci-Chew 312
 Calcifédiol 548
 Calcipotriol 570
 Calcitonine 224
 Calcitriol 548
 Calcium acétate 610
 Calcium carbonate 143-144, 312, 312-313, 315-316, 554
 Calcium chlorure 130
 Calcium gluconolactate 312
 Calcium phosphate 312
Calendrier vaccinal de base 461
Calisvit 312
Calmday 325
 Calmette-Guérin 537
Calmplant 328
Camcolit 355
 Camellia sinensis 573
Camilia 613
 Camomille (syn. *Chamomilla recutita*) 565, 600
 Camphre 301, 565, 566, 598
Campral 360
Camppto 526
 Canagliflozine 206, 207
 Canakinumab 502
Cancidas 439
Candesartan 76-77
 Candésartan 42-43, 76-77
Candesartan / HCT(Z) 42
Candidose vaginale, médicaments 226
Canestene Clotrimazole 560
Canestene Derm Bifonazole 560
Canestene Gyn Clotrimazole 227
 Cannabidiol 388
 Cannabinoïdes 388
Capecitabine 523
 Capécitabine 523
Capillarotropes 91
Caprelsa 534
 Capsaïcine 573
 Capsicum 301
Captopril 73
 Captopril 73
 Carbachol 590
Carbaglu 612
Carbamazépine 380
 Carbamazépine 380
Carbapénèmes 418
 Carbétocine 247
 Carbidopa 367, 372
Carbobel 163
Carbobel Mono 163
 Carbocistéine 189
Carboflex 578
 Carbomère 589
 Carboplatine 519
Carboplatin(e)(um) 519
 Carboprost 247
Carbosin 519
Carboxypénicillines 413
Cardioaspirine 112
 Carfilzomib 537
Carmin d'indigo 605
 Carmin d'indigo 605
Carteabak 586
Carteol 586
 Cartéolol 586
Carvedilol 65
 Carvédiolol 65
Casodex 541
Casprofungin(e) 439
 Casprofungine 439
 Cassia senna 159, 161
Cataflam 295
Catapressan 37
Cathejell 603
Caverject 268
Cayston 419
Cedium Benzalkonium 557
Cedium Chlorhexidine 557
Cedium Iodine 558
Cedocard 49-50
Cedur 99
Cefadroxil 415
 Céfadroxil 415
 Céfalexine 415
Cefazoline 415
 Céfazoline 415
Cefepim 418
 Céfépime 418
Cefotaxim 417
 Céfotaxime 417
 Ceftaroline 418
Ceftazidim 417
 Ceftazidime 417, 418
Ceftriaxone 417-418
 Ceftriaxone 417-418
Cefuroxim(e) 416
 Céfuroxime 416, 590
Celebrex 298
Celecoxib 298-299
 Célécoxib 298-299
Celestone 219
 Céliprolol 66
Cellcept 497
Celltop 527
 Cellules épithéliales cornéennes autologues 591
Celocurine 602
Celsentri 456
Céphalosporines 414
Ceprotrin 125
 CERA (syn. méthoxypropyléthyl-ène glycol-époétine) 132
Cerazette 238
Cerdelga 612
Cerezyme 612
 Céritinib 535
 Cérium 560
Cernevit 554
Certican 498
 Certolizumab 500
Cerubidine 525
Cerulyx 593
Céruméno lytiques 593
Cervarix 477
 Cétalkonium 600
Cetavlex 558
Cetirizine 511-512
 Cétirizine 511-512, 594-595
Cétisandoz 512
 Cétrimide 557, 558, 599, 605
 Cétrimonium 558
 Cétrorélix 215
Cetrotide 215
 Cétuximab 531
 Chamomilla recutita 565, 600
Champix 362
 Charbon activé 163, 163
 Chardon marie (syn. *Silybum marianum*) 148
Chélateurs, fer 609
 phosphate 609
 potassium 609
 Chéridoïne (syn. *Chelidonium majus*) 571
Chelidonium majus 571
Chirocaine 603

- Chirurgie oculaire, médicaments* 589
- Chlorambucil 518
- Chloramine Pura** 558
- Chloramine (syn. tosylchloramide) 558
- Chloramphénicol 583
- ChloraPrep** 557
- Chloraseptine** 558
- Chlore 558
- Chlorhexidine 557, 557-558, 565, 572, 599, 600, 600, 603
- Chlormadinone 234-235
- Chloronguent** 558
- Chloroprocaine 603
- Chloroxylylène 557
- Chlorphénamine 595
- Chlortalidone 38-39, 57
- Chlortétracycline 581
- Cholagogues* 147
- Cholemed** 98
- Choléra, vaccins 487, 488
- Cholérétiques* 147
- Cholinomimétiques, ophtalmique* 585
- systemique* 600
- Choriogonadotropine 250
- Cialis** 267
- Cibenzoline 83
- Ciclopirox 560
- Ciclosporine 497
- Cilazapril 40, 73
- Ciloxan** 580
- Cimicifuga racemosa* 246
- Cimzia** 500
- Cinacalcet 224
- Cinchocaïne 169, 565
- Cinnarizine** 89
- Cinnarizine 89, 514
- Cinryze** 612
- Cipralan** 83
- Cipramil** 344
- Ciprofibrate 99
- Ciprofloxacine** 427
- Ciprofloxacine 427, 580
- Ciproxine** 427
- Circadin** 327
- Circler** 237
- Cirrus** 594
- Cisatracurium** 602
- Cisatracurium 602
- Cisplatine(e)** 519
- Cisplatine 519
- Citalopram** 344
- Citalopram 344
- Citanest** 603
- CitraFleet** 161
- Citrate 161, 163, 269
- Cladratine 522
- Claforan** 417
- Clamoxyl** 411
- Clarina** 594
- Clariscan** 605
- Clarithromycine(e)** 421-422
- Clarithromycine 421-422
- Claritine** 513
- Claudia** 213
- Claveral** 168
- Clavucid** 413
- Clavulanate 412-413
- Cleen Enema** 161
- Cleen Phospho-Soda** 159
- Clévidipine 70
- Cleviprex** 70
- Clexane** 123
- Climen** 246
- Climodien** 244
- Clindamycine(e)** 425
- Clindamycine 228, 425, 567, 568
- Clipper** 167
- Clobazam 323
- Clobétasol 563
- Clobétasone 564
- Clobex** 563
- Clodronate 314
- Clofarabine 522
- Clomid** 249
- Clomifène 249
- Clomipramine 348
- Clonazépam 323
- Clonazone** 558
- Clonidine 37, 394
- Cloféraïne 188
- Clopidogrel** 113
- Clopidogrel 113
- Clopixel** 332
- Clorazépate 323
- Clorofène 557
- Clotiapine 332
- Clotiazépam 323
- Clotrimazole 227, 560, 565
- Cloxacolam 324
- Clozan** 323
- Clozapine** 336
- Clozapine 336
- Cluvot** 129
- Coagulation, facteurs* 127
- Co-Amiloride** 61
- Co-Aprovel** 42
- Cobalamines* 551, 552-554, 608
- Co-Bespres** 42
- Cobicistat 456-457
- Cobimétinib 534
- Co-Bisoprolol** 38-39
- Co-Candesartan** 42-43
- Coccarboxylase 554
- Codéine 187, 191, 288-289
- Codethyline** 188
- Co-Diovane** 43
- Co-Enalapril** 40
- Cofact** 129
- Co-Inhibace** 40
- Colchicine** 306
- Colchicine 306
- Colécalciférol 312-313, 315-316, 548, 554
- Colestid** 99
- Colestipol 99
- Colestyramine 99
- Colexklysm** 161
- Co-Lisinopril** 40
- Colistiméthate 437
- Colistibeb** 437
- Colite ulcéreuse, médicaments* 166, 498
- Colitofalk** 168
- Collagénases 318, 572
- Colludol** 600
- Colobreathe** 437
- Colocynthia-Homaccord** 613
- Colofiber** 155
- Colofort** 157
- Co-Losartan** 43
- Combigan** 587
- Combivent** 178
- Combivir** 453
- Combodart** 265
- Comfeel Plus** 576
- Comtan** 369
- Conbriza** 316
- Concentre d'Antithrombine III** 125
- Concerta** 358
- Confidex** 129
- Conforma Hydrocortisone** 564
- Confosept Eau Oxygénée** 558
- Consoude (syn. Symphytum officinale) 301
- Constella** 160
- Contraceptifs* 229
- Contraceptifs oraux* 233
- Contraception d'urgence* 240
- Contramal** 287
- Convulex** 376
- Convulsions, effets indésirables (Introduction)* 19
- Co-Olmesartan** 43
- Copaxone** 505
- Copegus** 460
- Coperindo** 40
- Coqueluche, vaccins 480, 489-490, 489-491
- Co-Ramipril** 40
- Coramlo** 41
- Corbilita** 372
- Cordarone** 83
- Co-Renitec** 40
- Corifollitropine 250
- Corotrope** 54
- Corsodyl** 600
- Corticostéroïdes, dermatologique* 562, 564-565, 570
- inhalés* 178, 180
- nasal* 597
- ophtalmique* 581, 583
- otique* 593
- rectal* 167, 169
- systemique* 167, 217
- Cortico-surrénale, extrait 565
- Coruno** 50
- Corvaton** 50
- Cose-Anal** 169
- Cosentyx** 502
- Cosopt** 588
- Cotellic** 534

- Co-trimoxazole** 428
Coumariniques 116
Co-Valsartan 43
Coveram 41
Coversyl 74
Coversyl Plus 40
Cozaar 77
Cozaar Plus 44
Cralonin 613
 Crataegus 328, 328
Cremitort-H 564
Creon 148
Crestor 97
Crinine 254
 Crizotinib 535
Crohn, médicaments 166, 498
Croix Blanche 278
Croix Blanche Mono 274
Cromabak 583
 Cromoglicate 185, 583
Curafil 577
Curanail 560
Curapeg 157
Curatoderm 570
Curosurf 192
Cutivate 564
C-Will 553
 Cyanocobalamine 551, 552-554
Cyanokit 608
Cyanure, intoxication 608
Cyclocur 244
Cyclogyl 584
Cyclopentolate 584
 Cyclopentolate 584
 Cyclophosphamide 518
Cycloplégiques 584
Cymbalta 349
Cymevene 450
Cynactil 148
Cynara scolymus 148, 148
Cynarol 148
 Cyprotérone 213, 213-214, 246
CYP, tableaux (Introduction) 21
Cyramza 531
Cystadane 612
Cystagon 269
Cytarabine 523
 Cytarabine 523
Cytokines (antitumorale) 529
Cytosar 523
Cytotec 142
 Dabigatran 120
Dabigatran, intoxication 606
 Dabrafénib 535
Dacarbazine 520
 Dacarbazine 520
Dacogen 523
Dafalgan 274
Dafalgan Codeine 289
Daflon 91
Dakar 139
Dakin Cooper 558
Daktacort 565
Daktarin 442, 561
Daktozin 561
Dalacin 228
Dalacin C 425
 Daltéparine 123
 Danaparoiide 124
Dantrium 389
 Dantrolène 389
Daonil 201
 Dapagliflozine 206, 207
Daphne 213
Daphne Continu 214
 Dapoxétine 269
Daraprim 448
 Daratumumab 531
 Darbépoétine 131
 Darifénacine 260
 Darunavir 455, 456-457
Darzalex 531
 Dasatinib 535
 Daunorubicine 525
Daylette 235
DCI, prescription (Introduction) 29
D-Cure 548
D-Cure Calcium 312
Deanxit 333
Deca-Durabolin 212
Decapeptyl 215
 Décitabine 523
Décongestionnants, nasal 595
 ophtalmique 583
 systémique 594
Dectaflur 544
Dedrogyl 548
 Déférasirox 609
 Défériprone 609
 Déferoxamine 609
 Défibrotide 126
Defitelio 126
 Dégarélix 215
Dehydrobenzperidol 333
De Icol 583
Delphi 564
 Delta-9-tétrahydrocannabinol 388
Denise 233
 Dénosumab 317
Depakine 376
Dépendance, médicaments 359
Depo-Eligard 214
Depo-Medrol 220
Depo-Medrol + Lidocaine 220
Depo-Provera 239
 Déqualinium 228, 599, 600
 Dérivés anthraquinoniques 600
Dérivés azoliques, dermatologique 560
 systémique 439
 vaginal 227
Dermestril 243
Dermovate 563
Descovy 454
Désensibilisants 514
Desferal 609
Désinfectants 556
Desloratadin(e) 512
 Desloratadine 512, 594
Desmopressine 222
 Desmopressine 222
Deso 233
Desocean 238
Desogestrel 238
Désogestrel 233-234, 236, 238
Desomedine 580
Desopop 238
Detobra 583
Detrusitol 261
Dettolmedical Chloroxyleneol 557
Dexagenta-Pos 583
 Dexaméthasone 220, 582, 583, 590, 593, 598
Dexamgel 582
Dexa Rhinospray 598
Dexdor 602
Dexkétoprofone 289, 296
Dexmédétomidine 602
Dexpanthénol 554
Dexrazoxane 541
Dextran 589
Dextromethorphan 187
Dextrométhorphane 187-188, 191
Diabète, médicaments 193
Diacomit 385
Diagnostic, agents 605
 allergie 515
 ophtalmique 589
Diamox 60
Diane 214
Diarrhée, médicaments 162
Diazepam 324
 Diazepam 324
Diazetop 324
Dichlorobenzylalcool 600
Dicloabak 582
Diclofenac 295
Diclofénac 295-296, 299, 300-301, 582
Diclofenac Patch 300
Diclotopic 300
Dicynone 130
Dienobel 235
DiénoGEST 235, 237, 244, 253
Differin 567
Difclir 437
Diflucan 441
Diflucortolone 565
Digitaliques, intoxication 606
Digoxine 54
Dihydrocodéine 188
Dihydropyridines 69
Diltiazem 71
 Diltiazem 71
Diménhydrinate 514, 514
Dimétindène 514, 598
Dinitrate d'isosorbide 49-50
Dinoprostone 247-248
Dinutuximab 531
Diosmine 91
Diovane 79

- Diphamine** 565
Diphantoine 384
 Diphenhydramine 514, 565, 565
Diphénylpipéridines 333
Diphosphonates 313
 Diphthérie, vaccins 480, 489-490, 489-491
Dipidolor 286
Dipiperon 333
Diprivan 602
Diprolene 563
Diprophos 219
Diprosalic 570
Diprosone 564
Dipyridamole 114
 Dipyridamole 114
 Disopyramide 84
Dispositif intra-utérin, cuivré 239
lévonorgestrel 240
 Disulfirame 360
Ditropan 260
Diurétiques 56
Diurétiques, de l'anse 58
d'épargne K 59
thiazides 57
Dixarit 394
 DMARD 302
Dobutamine 87
 Dobutamine 87
Dobutrexmylan 87
Docetaxel 528
 Docétaxel 528-529
 Docosanol 561
 Docusate 161, 161
Dogmatil 334
Dolcidium 297
Dolcispray 300
Dolenio 308
 Dolutégravir 457, 457
Dolzam 287
Dominal 332
Domperidon(e) 151
 Dompéridone 151
Donacom 308
Donepezil 397
 Donépézil 397
Donnafya Meno 246
Donnafya Premens 258
Dopage (Introduction) 7-8
Dopram 192
DorinelleTEVA 235
DorinTEVA 235
Dormiplant Mono 328
Dormonoct 324
 Dornase 190
 Dorzolamide 587, 588
Dorzolamide / Timolol 588
Dostinex 257
 Dosulépine 348
Dotarem 605
Douleur, médicaments 270
Dovobet 570
 Doxapram 192
Doxorubicin(e) 525
 Doxorubicine 525
Doxycycline 424
 Doxycycline 424
 Doxylamine 191
Doxylets 424
Dozurso 147
DRESS, syndrome (Introduction) 18
 Dropéridol 333
Drosana 235
Droseffik 235
Drosera-Homaccord 613
Drospibel 235
 Drospirénone 234-236, 244
Dr Scheffler Vitamin C 553
Duaklir 178
Duakopt 588
Duavive 246
Dukoral 488
 Dulaglutide 204
Dulcolax Bisacodyl 159
Dulcolax Picosulphate 160
Duloxetine 349
 Duloxétine 261, 349
Duodopa 367
Duofilm 571
Duogestan 244
Duotrav 587
Duovent 178
Duphalac 156
Duphaston 253
Duracef 415
Duracoll 434
Duratears 589
Durogesic 284
Duspatalin 145
Dutasteride 265
 Dutastéride 264-265, 265
D-Vital 312
 Dihydrogesterone 244, 253
Dynastat 299
Dysport 388
Ebastine 512
 Ebastine 512
Ebixa 398
Ebrantil 38
Ecalta 439
 Echinacea purpurea 595
Echinacin Liquidum 595
 Eculizumab 508
 Edoxaban 120
Edronax 347
Edurant 454
Efavirenz 454
 Efavirenz 454, 454
Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil 454
Efexor 349
Effala 574
Effortil 88
Efient 113
 Eflornithine 573
 Efmorococog 128
Efracea 424
 Efrénonacog 128
Efudix 574
Elaprase 612
 Elbasvir 460
Eldepryl 370
Eldisine 528
Eleonor 233
 Elétriptan 391
Elidel 573
 Eliglustat 612
Eliquis 120
Elisamylan 214
EllaOne 240
Elmex Medical Gel 544
Elocom 564
Elocta 128
Elonva 250
 Elotuzumab 531
Eloxatin 519
 Eltrombopag 132
Eludril 600
 Elvitégravir 457
Elvorine 552
Emconcor 65
Emcoretic 39
Emend 153
Emla 603
 Empagliflozine 206, 207
Empliciti 531
Emselex 260
Emthexate 521
 Emtricitabine 452, 454, 457
Emtricitabine / Tenofovir disoproxil 454
Emtriva 452
Enalapril 73
 énalapril 40-42, 73-74
Enalapril / Lercanidipine 41
Enantyum 296
Enbrel 500
 Encéphalite à tiques, vaccins 478
 Encéphalite japonaise, vaccins 478
Endofalk 157
Endopeg 157
Endoxan 518
 Enfuvirtide 456
Engerix-B 472
Engystol 613
 Enoxaparine 123
Enstilum 570
 Entacapone 369, 372
 Entécavir 458
Enterol 163
Entocort 167
Entresto 55
Entyvio 509
 Enzalutamide 541
Enzymes, dermatologique 571
pancréatiques 148
 Enzymes protéolytiques 572
Epclusa 460
Ephedrine 87
 Ephédrine 87
Epiduo 568

- Epilepsie, médicaments* 373
 Epinastine 583
 Epinéphrine 87-88, 604-605
Epipen 88
Epirubicin(e) 525
 Epirubicine 525
Epivir 452
Eplerenone 59
 Eplérénone 59
 EPO (syn. époétine) 131-132
 Epoétine 131-132
 Epoprosténol 115
Eposin 527
Eporex 132
 Eprosartan 45, 77
 Eptacog 129
Eptifibatide 115
 Eptifibatide 115
Equasym 358
Erazaban 561
Erbitux 531
 Erdostéine 190
 Ergocalciférol 554
 Ergotamine 393
Ergot, dérivés,
migraine 392
Parkinson 367
suppression lactation 256
 Eribuline 529
Erievedge 537
 Erlotinib 535
 Erysimum (syn. *Sisymbrium officinale*) 188
Erythrocin 420
 Erythromycine 420, 567, 567-568
Erythropoïétines 131
Esbriet 192
 Escherichia coli, extrait 491
Escidivule 345
Escitalopram 345
 Escitalopram 345
Esmeron 602
Esmocard 66
 Esmolol 66
Esmya 216
Esomeprazol(e) 138-139
 Esoméprazole 138-139, 299
Estalis 245
Estivan 512
Estracyt 520
 Estradiol 236-237, 242-244, 244-246
 Estramustine 520
 Estriol 242-243, 243
Estrofem 242
 Estrogènes conjugués 246
Estrogènes,
ménopause 242
systémique 211, 242
transdermique 243
vaginal 243
Estroprogestatifs,
contraception 230
ménopause 243
systémique 233, 244
transdermique 237, 245
vaginal 237
 Etamsylate 130
 Etanercept 500
 Etelcalcétide 224
 Ethambutol 433
Ethanol 557, 609
 Ethanol 557, 557-558, 609
 Ethinylestradiol 213-214, 233-237
 Ethosuximide 385
Ethylisme, médicaments 359
 Ethylmorphine 188, 191
 Etiléfrine 88
 Etofénamate 300
Etomidate-Lipuro 602
 Etomidate 602
 Etonogestrel 237, 239
Etoposid(e) 527
 Etoposide 527
Etoricoxib 299
 Etoricoxib 299
 Etravirine 454
Etumine 332
 Eucalyptol 598
 Eucalyptus 598
 Eucalyptus globulus 188
Eucreas 207
Eulitop 99
Eumovate 564
Euphon 188
Eurartesim 447
Eusaprim 429
Euthyrox 209
 Evérolimus 498, 536-537
Evicel 130
Eviplera 454
Evista 316
 Evolocumab 101
Evoltra 522
Evra 237
Exacyl 130
Excedryn 278
Exelon 398
Exemestan(e) 540
 Exémestane 540
 Exénatide 204
Exforge 45
Exforge HCT 47
Exjade 609
Expectorants 188
 Extrait allergénique de graminées 515
Extrapan 300
Eylea 590
Ezetimibe 100
 Ezétimibe 100, 102
Ezetimibe / Simvastatine 102
Ezetrol 100
Ezgal 100
Eziclen 159
Fabrazyme 612
Factane 128
 Facteurs de coagulation 127-128, 128, 129, 129-130
Facteurs de croissance, hématopoïétiques 132
 Facteur II 129
 Facteur VII 129
 Facteur VIII 128, 128
 Facteur IX 128, 129
 Facteur X 129
 Facteur XIII 129, 130
 Facteur von Willebrand 128, 128
 Fampridine 388
Fampyra 388
Farmorubicine 525
Farydak 537
Fasenra 185
Fasigny 447
Faslodex 539
Fastum 300
Fasturtec 307
 Fébuxostat 307
Feiba 129
 FEIBA 129
 Felbamate 385
Feldene 298, 300
Felodipine 70
 Félodipine 39, 42, 70
Femara 540
Femnova 243
Femnova Plus 245
Femodene 233
Femoston 244
Fendrix 472
Fenistil 514
Fenofibraat 99
 Fénofibrate 99, 102
Fenogal 99
Fenosup 99
 Fénotérol 178
Fentanyl 284, 602
 Fentanyl 284, 602
 Fenticonazole 227
 Fer 543, 543, 610
 Fer carboxymaltose 543
Fercayl 543
Fer, chélateurs 609
Fer dextran 543
Fer fumarate 543
Fer gluconate 543
Ferments digestifs 148
Fero-Grad 543
Fero-Gradumet 543
 Fer polysaccharide 543
Ferricure 543
Ferriprox 609
Ferrum-Homaccord 613
 Fer saccharose 543
 Fer sulfate 543, 543
 Fésotérodine 260
 Fexofénadine 513
Fiasp 196
Fibrates 98
 Fibrinogène 129, 130
 Fibronectine 130
Fibrose pulmonaire, médicaments 192
Fibryga 129
 Fidaxomicine 437
Fièvre jaune, vaccins 477-478

- Fièvre, médicaments* 270
 Fièvre thyphoïde, vaccins 487
 Filgrastim 133
 Filtrat bactérien 560
Finasteride 265
 Finastéride 265
 Fingolimod 505
Firazyr 612
Firmagon 215
Fissures anales, médicaments 169
FIV, médicaments 249
Flagyl 228, 447
Flammacerium 560
Flammazine 560
 Flavivirus, vaccins 478
 Flavonoïdes 91
Flecainide 84
 Flécaïnide 84-85
Flecateva 85
Flector Tissugel 300
Flemoxin 411
Flexagile 301
Flexium 300
Flixabi 501
Flixonase Aqua 597
Flixotide 180
Flolan 115
Floxapen 409-410
Floxyfral 345
Fluacort 582
Fluanxol 332
Flubilarin 599
 Flucloxacilline 409-410
Flucon 582
Fluconazo(e) 441
 Fluconazole 441
Fludara 522
Fludarabine 522
 Fludarabine 522
Fludex 57
 Fludrocortisone 593
Fluimucil Antibiotic 598
Flumazenil 608
 Flumazénil 608
 Flumétasone 564, 570
 Flunarizine 394
Flunatop 394
Flunitrazepam 324
 Flunitrazépam 324
Fluomizin 228
Fluor 544
Fluorescein(e) 589
 Fluorescéine 589
 Fluorométholone 582
Fluorouracil 523
 Fluorouracil 523, 574
 Fluorure 544, 544
Fluoxetine 345
 Fluoxétine 345
Fluoxone 345
 Flupentixol 332, 333
Fluracedyl 523
 Flurazépam 324
Flurbiprofen 599
 Flurbiprofène 599-600
- Flusalio** 181
 Fluspirilène 333
Flutamide 541
 Flutamide 541
 Fluticasone 180, 181-182, 564, 597
Flutiform 181
 Fluvastatine 96
Fluvoxamine 346
 Fluvoxamine 345-346
FML Liquifilm 582
Focuzine 399
Folavit 552
Folinate 552
 Folate 552
 Follitropine 250, 251
 Fondaparinux 125
Fontex 345
Foradil 175
Forlax 157
Formagal 175
Formoair 175
 Formotérol 175, 178, 181-182
Forsteo 317
Forxiga 206
Forzaten 45
Forzaten / HCT 47
Fosamax 314
 Fosamprénavir 456
 Fosaprépitan 153
Fosavance 315
 Foscarnet 450
Foscavir 450
 Fosfomycine 431
Fosinil 74
 Fosinopril 74
Fosrenol 610
 Fotémustine 518
Fragmin 123
 Framycétine 598, 598
Fraxiparine 123
Fraxodi 123
Freinateurs du transit intestinal 164
Frisium 323
Frovatex 391
 Frovatriptan 391
Fructines 160
Frusamil 61
 FSH 250, 251
FSME Immun 478
Fuca 159
Fucicort 564
Fucidin 559
Fucidin Hydrocortisone 564
Fucithalmic 580
 Fulvestrant 539
 Fumarate de diméthyle 504
Furacine 558
Furadantine MC 430
Furosemide 58-59
 Furosémide 58-59, 61
 Fusidate 559
Fusidine 559
Fuzeon 456
Fycompa 379
- Gabapentin(e)** 381
 Gabapentine 381
Gabbroral 385
Gabitril 384
 Gadobénate 605
 Gadobutrol 605
 Gadotérate 605
 Gadotéridol 605
Gadovist 605
 Gadoxétate 605
Gaelle 233
Galafold 612
Galantamin 397
 Galantamine 397
Gale, médicaments 562
 Galsulfase 613
Galvus 205
Gambaran 299
Gammanorm 492
Gamunex 492
 Ganciclovir 450, 581
Ganfort 588
 Ganirélix 215
Gardasil 477
Gardenal 383
Gastricalm 143
Gastricumeel 613
Gastroprocinétiques 150
Gaviscon 143
Gazyvaro 531
 G-CSF 132
 Géfitinib 534
Geltim 586
Gemcitabin(e) 523-524
 Gemcitabine 523-524
Genotonorm 222
 Gentamicine 434, 435, 583
Gentamycine 434
Genvoya 457
Gestiferrol 543
Gestodelle 234
 Gestodène 233-234, 236
Gestofeme 234
GHRH 223
Gilenya 505
 Giméracil 524
 Ginkgo biloba 399
Giotrif 534
 Glatiramère 505
Glaucome, médicaments 585
Glazidim 417
 Glécaprévir 460
 Glibenclamide 201
Glibenese 201
Gliclazide 201
 Gliclazide 201
Gliflozines 205
Glimepiride 201
 Glimépiride 201
Glinides 201
Gliolan 605
 Glipizide 201
Gliptines 204
 Gliquidone 201
Glitazones 202

- Glivec** 534
Glucagen 607
 Glucagon 607
Glucobay 206
Glucocorticoïdes, dermatologique 562, 564-565, 570
inhalés 178, 180
nasal 597
ophtalmique 581, 583
otique 593
rectal 167, 169
systémique 167, 217
Glucophage 200
Glucosamine 309
 Glucosamine 308-309
Glucose 607
 Glucose 607
Glurenorm 201
Glycerine Suppo's 161
 Glycérol 161, 161
Glycopeptides 435
 Glycopyrronium 177, 178, 182, 602
Glycosides digitales 53
Glypressin 222
Golaseptine-Lidocaine 599
 Golimumab 500
Gonadoréline, analogues 214
antagonistes 215
 Gonadotrophine chorionique 250
 Gonadotrophines 249-251, 251
Gonal-F 250
Gonapeptyl 215
 Goséréline 214
Goutte, médicaments 305
Gracial 236
Grafalon 496
Grains de Vals Senna 159
 Graminées, extrait allergénique 515
Gramposimide (maintenant Linezolid Mylan) 436
 Granisétron 152
Granocyte 133
Grazax 515
Grazoprévir 460
Grippe, médicaments 450
Grossesse et médicaments (Introduction) 27
 Guaifénésine 190, 191
 Guanfacine 358
 Guimauve, racine (syn. *Althaea radix*) 191
 Guselkumab 502
Gynefix 239
Gyno-Daktarin 227
Gynoflor 243
Gynomyk 227
Gynoxin 227
H.A.C. 558
Hacdil-S 558
Haemate P 128
 Haemophilus influenzae, vaccins 481, 491, 491
Halaven 529
Halcion 325
Haldol 333
 Halopéridol 333
Harmonet 234
 Harpagophytum 309
Harvoni 460
Havrix 471
Hbvaxpro 472
 HCG 250
Hebucol 148
 Hedera helix 190
Helen 235
Heliclar 422
Helixate Nexgen 128
Hemangioli 67
Hématopoïèse, médicaments 131
 Hémine 613
Hémorroïdes, médicaments 169
Hémostatiques 127, 129
aspécifique 130
local 130
Hepacaf 493
Heparine 122
 Héparine 121, 562
Héparine, intoxication 606
 Héparines 121-123, 562
Héparines non fractionnées 121
 Héparinoïdes 123-124
 Hépatite A, vaccins 470-471, 488-489
Hépatite B, médicaments 458
 Hépatite B, vaccins 471-472, 488, 489, 490, 491
Hépatite C, médicaments 458
Hepeel 613
Hepsera 458
Herceptin 531
Heria 245
Herpès, médicaments, dermatologique 561
ophtalmique 581
systémique 449
Herpes zoster, vaccin 474
Herzuma 531
 Hespéridine 91
 Hexamidine 558, 580, 600
 Hexétidine 600
Hexomédine 558
Hextril 600
Hexvix 605
Hexyon 491
Hibidil 557
Hibiscrub 557
Hibitane 557
 Hib, vaccins 481, 490-491, 491
Hirudoid 565
 Histamine 515
HIV, médicaments 451
Hizentra 492
 HMG 251, 251
Holoclar 591
Holoxan 518
Homéopathie, médicaments 613
Homeoptic 614
Hormones, antidiurétique 221
de croissance 222
hypophysaires 221
hypothalamiques 221
sexuelles 211
thyroïdiennes 208
Hospaq 558
 Houblon (syn. *Humulus lupulus*) 328
 HPV, vaccins 475
 HPV, vaccins 477
 Huile de foie de morue 560, 572
Hulio 500
Humalog 196-197
Humalog Mix 198
Humatrope 222
Humira 500
Humuline 197-198
 Humulus lupulus 328
Huntington, médicaments 400
Hurricane 605
Hyalgan 309
 Hyaluronate 309
Hycamtin 527
Hydral 557
Hydrea 524
Hydrocellulaires, pansements 577
 Hydrochlorothiazide 38-40, 42-45, 47, 61
Hydrocolloïdes, pansements 575
Hydrocortisone 220
 Hydrocortisone 220, 562, 564, 564-565, 582, 583
Hydrofibres, pansements 576
Hydrogels, pansements 576
 Hydrogénocarbonate 143, 157-158
 Hydromorphone 285
Hydroxocobalamine 551
 Hydroxocobalamine 551, 608
 Hydroxycarbamide 133, 524
 Hydroxychloroquine 303
 Hydroxyéthylrutosides 91
 Hydroxypropylméthylcellulose (syn. hypromellose) 589, 589
 Hydroxyzine 514
Hygroton 57
 Hyoscine (syn. scopolamine) 602
Hypan 70
 Hypericum perforatum 353
Hyperiplant 353
Hyperkaliémie, effet indésirable (Introduction) 18
médicaments 609
Hyperlipen 99
Hyperprolactinémie, médicaments 256
Hyperreact 512
Hypertension, médicaments 33
Hypertension pulmonaire, médicaments 103
Hypertrophie prostatique, médicaments 262

- Hyperuricémie, médicaments* 305
- Hypnomidate** 602
- Hypnotiques* 319
- Hypochlorite de sodium 558
- Hypoglycémie, médicaments* 607
- Hypolipidémiants* 93
- Hypoloc** 66
- Hyporetic** 39
- Hypotension, aiguë, médicaments* 87
- chronique, médicaments* 88
- Hypromellose 589, 589
- Hytrin** 264
- Ibandronate** 314
- Ibandronate 314
- Ibandronic Acid** 314
- Ibrance** 534
- Ibrutinib 534
- Ibucaps** 296
- Ibucaps** 296
- Ibuprofen** 296, 300
- Ibuprofène 106, 288, 296-297, 300, 595
- Icatibant 612
- Ichtammol 572, 572
- Iclusig** 534
- Iдарubicine 525
- Iдарucizumab 607
- Iдélalisib 535
- Idelvion** 128
- Iдursulfase 612
- IECA* 72
- Ifenin** 296
- Ifosfamide 518
- Ilaris** 502
- Ilxel** 511
- Iloprost 104
- IMAO, dépression* 350
- Parkinson* 370
- Imap** 333
- Imatinib** 534
- Imatinib 534
- Imbruvica** 534
- Imiglucérase 612
- Imipramine 348
- Imiquimod 573
- Imitrex** 392
- Immunoglobulines 492-494, 496
- Immunoglobulines, antilymphocytes* 495
- polyvalentes* 492
- spécifiques* 492
- Immunomodulateurs, dermatologique* 572
- systémique* 495
- Immunosuppresseurs* 495
- Imovid** 537
- Imodium** 164
- Imodium Duo** 164
- Imonogas** 146
- Imovane** 327
- Imovax Polio** 466
- Implanon** 239
- Importal** 156
- Impromen** 333
- Impuissance, médicaments* 265
- Imraldi** 500
- Imuran** 496
- Inalpin** 191
- Incontinence urinaire, médicaments* 259
- Increlex** 612
- Incrétinomimétiques* 203
- Incruse** 177
- Indacatérol 175, 178
- Indapamide** 57
- Indapamide 40, 46, 57
- Inderal** 67
- Inderm** 567
- Indigotine (syn. carmin d'indigo) 605
- Indocollyre** 582
- Indométacine 297, 300, 582
- Inegy** 102
- Infanrix Hexa** 491
- Inflectra** 501
- Infliximab 501
- Influenza, médicaments* 450
- Influenza, vaccins* 468
- Influenza, vaccins* 470
- Influvac Tetra** 470
- Inhalo Rhinathiol** 598
- Inhibace** 73
- Inhibiteur de la C1 estérase 612
- Inhibiteur de l'alpha-1 protéinase 613
- Inhibiteur(s) de(s), 5-alpha-réductase* 264
- anhydrase carbonique, ophthalmique* 587-588
- anhydrase carbonique, systémique* 60
- aromatase* 539
- cholinestérases* 395-396
- cholinestérases, intoxication* 608
- COMT 369
- DPP-4 204
- entrée 456
- enzyme de conversion de l'angiotensine* 72
- facteur Xa 119, 124
- fusion 456
- intégrase 456
- microtubules 527
- monoamine oxydases* 350, 370
- PCSK9 101
- phosphodiesterases de type 3* 54
- phosphodiesterases de type 5* 103, 265
- pompe à protons* 138
- protéase virale* 455
- protéines kinases* 506, 532
- recapture de la noradrénaline* 347
- recapture de la noradrénaline et dopamine* 350
- recapture de la sérotonine* 343
- recapture de la sérotonine et noradrénaline* 348
- secrétion acide gastrique* 137
- SGLT2 205
- thrombine 119, 124
- TNF 492
- topo-isomérase* 526
- transcriptase inverse* 452
- xanthine-oxydase* 306
- Injectafer** 543
- Inlyta** 534
- Innohep** 123
- Inosine 508
- Inotyl** 572
- Inovelon** 385
- Inprosub** 254
- Inspra** 59
- Instillagel** 603
- Insuffisance cardiaque, médicaments* 52
- Insulatard** 197
- Insuline aspart 196-197, 198
- Insuline dégludec 207
- Insuline détémir 198
- Insuline glargine 198, 207
- Insuline glulisine 196
- Insuline isophane 197, 198
- Insuline lispro 196-197, 198
- Insulines 195-198, 198, 207
- Insuman** 197
- Integrilin** 115
- Intelence** 454
- Interactions (Introduction)*
- tableaux CYP 21
- tableaux P-gp 22
- tableau vitamine K-antagonistes 118
- Interférons* 502-503
- Intervalle QT, effet indésirable (Introduction)* 16
- Intoxications médicamenteuses (Introduction)* 30
- Intoxications, médicaments* 606
- amanite phalloïde* 608
- antagonistes de la vitamine K* 606
- benzodiazépines* 608
- cyanure* 608
- dabigatran* 606
- digitale* 606
- héparine* 606
- inhibiteurs des cholinestérases* 608
- méthanol* 609
- opioïdes* 607
- paracétamol* 607
- IntronA** 503
- Intuniv** 358
- Inuvair** 181
- Invega** 337
- Invirase** 456
- Invokana** 206
- lobitridol 605
- lode 605

- Iodixanol 605
 Iohexol 605
 Ioméprol 605
Iomeron 605
Iopidine 586
 Iopromide 605
 Ioversol 605
 Ioxitalamate 605
 Ipilimumab 532
IPP 138
Ippracid 141
 Ipratropium 177, 178, 597, 598
Iqymune 492
Irbesartan 77
 Irbésartan 42, 44, 77
Irbesartan / HCT 44
Iressa 534
Irinokabi 527
Irinotecan 527
 Irinotécan 526-527
IRSN 348
Irufoxol Mono 572
Isentress 457
Iso-Betadine 228, 558, 590, 600
 Isoconazole 561, 565
Isocural 568
 Isoniazide 432
 Isoprénaline 86
Isoprinosine 508
 Isopropanol 557-558
Isoptine 71
Isopto-Atropine 584
Isopto Tears 589
 Isosorbide 49-50
Isosupra 568
Isoten 65
Isotretinoïne 568
 Isotrétinoïne 568
 Ispaghul (syn. *Plantago ovata*) 155, 155, 161
 Isradipine 70
ISRS 343
Isuprel 86
Itraconazol(e) 441
 Itraconazole 441
IUB SCu 239
Ivabradine 51
 Ivabradine 51
 Ivacaftor 612, 613
Ivemend 153
 Ivermectine 569
 Ixazomib 537
 Ixékizumab 502
Ixiaro 478
IzzyRing 237
Jakavi 534
Janumet 207
Januvia 205
Jardiance 206
Jaydess 240
Jentaduo20 207
Jetrea 591
Jevtana 528
Jext 88
Jinarc 269
Juluca 457
Kadcyla 531
Kaletra 456
Kalip'tus-Medical 188
Kali-Sterop 545
Kaloban 595
Kalydeco 612
Kamillosan 565, 600
Kanavig 580
 Kaolin 143-144, 572
Kayexalate 609
Kefadim 417
Keforal 415
Kefurox 416
Kefzol 415
Kemadrin 371
Kenacort A 220
Kentera 260
Keppra 378
Kérotolytiques 571
Ketalar 602
 Kétamine 602
Kettesse 296
 Kétoconazole 561
 Kétoprofène 297, 300
 Kétorolac 296, 582
Ketotifen 514
 Kétotifène 514, 583
Kevzara 502
Keytruda 531
Kineret 502
Kinespir Patch 300
Kinzalkomb 44
Kinzalmono 78
Kisqali 534
Kivexa 453
Klean-Prep 157
Kliinotab 424
Kliigest 244
Komboglyze 207
Konakion 549
Kovaltry 128
Kredex 65
Kuvan 612
Kyleena 240
Kyntheum 502
Kyprolis 537
Kytril 152
 Labétalol 66
Laclimella 244
 Lacosamide 384
Lacrinorm 589
Lacteol 163
 Lactitol 156
 Lactobacillus acidophilus 163, 243
Lactulose 156
 Lactulose 156
Lambipol 377
Lamictal 377
Lamisil 442, 561
 Lamivudine 452, 452-453, 457, 458
Lamivudine / Zidovudine 453
Lamotrigine 377
 Lamotrigine 377
Lanitop 54
 Lanoline 589
Lanoxin 54
 Lanréotide 223
Lansoprazol(e) 139
 Lansoprazole 139
Lansoyl Paraffine 155
 Lanthane 610
Lantus 198
Lanvis 522
 Lapatinib 535
Lariam 446
Larmes artificielles 589
 Laronidase 612
Lartruvo 531
Lasix 59
Latanoprost 587
 Latanoprost 587, 588
Latanoprost / Timolol 588
Latanotears 587
 Laurylsulfocétate 161
Lavement au Phosphate 161
Lavinia 233
Laxatifs 154
Laxavit 161
Laxido 157
Laxoberon 160
2Lebv 613
Ledertrexate 521
 Lédipasvir 460
Leflunomide 304
 Léflunomide 304
Legalon 148
Legalon-Sil 608
Lemocin 599
Lemsip 274
Lemtrada 504
 Lénalidomide 537
Lendormin 323
 Lénograstime 133
 Lenvatinib 535
Lenvima 535
Lenzetto 243
Leponex 336
Lercanidipin(e) 70
 Lercanidipine 41-42, 70
Lerivon 352
Lescol 96
 Lésinurad 307
Letrozol(e) 540
 Létrozole 540
 Leucine 554
Leukeran 518
 Leuproréline 214
Leustatin 522
Levact 520
Levemir 198
Levesialle Continu 233
Levetiracetam 378
Lévétiracétam 378
Levitra 268
 Lévocabunolol 586
Levobupivacaine 603
 Lévocabupivacaine 603

- Lévocabastine 583, 598
Levocetirizine 513
 Lévocétirizine 513
Levodonna 240
 Lévodopa 366-367, 372
Levodopa / Carbidopa / Entacapone 372
 Lévodropropizine 188
Levofloxacin 427-428
 Lévofoxacine 427-428
Levofolic 552
 Lévofolinate 552
 Lévo menthol 598
 Lévomépromazine 332
 Lévonorgestrel 233, 236-237, 238, 240, 245
Levonortis 240
Levophed 88
Levorichter 233
Levosert 240
 Lévosimendan 55
 Lévothyroxine 209
Levotuss 188
Lexotan 323
 LH 251, 251
2Lherp 613
Lidocaine 603
 Lidocaïne 82, 144, 169, 220, 584, 593, 593, 599-600, 603, 603, 604, 604-605
 Lierre (syn. *Hedera helix*) 190
Lignospas 605
 Linaclotide 160
 Linagliptine 205, 207
Lincocin 425
 Lincomycine 425
Lindynette 234
Linezolid 436
 Linézolide 436
Linisol 604
Lioresal 388
Liosanne 234
Lipactin 562
Lipanthyl 99
Lipanthylnano 99
 Lipase 148
 Lipéglagrastim 133
Lipertance 107
Lipiodol Ultra Fluide 605
Lipitor 96
Liposic 589
 Liraglutide 204, 207, 611
Lisinopril 74
 Lisinopril 40, 74
Litak 522
 Lithium carbonate 355
Litican 151
Livial 245
Livostin 583, 598
Lixiana 120
 Lixisénatide 204, 207
Locacortene 564
Locasalen 570
Loceryl 560
Locoid 564
Lodixal 71
 Lodoxamide 583
Lodoz 39
 Loflazépatate d'éthyle 324
Logimat 39
Lomir 70
Lomudal 185
Lonarid N 278
 Lonococog 128
Lonquex 133
Lonsurf 524
Loortan 77
Loortan Plus 44
Loperamide 164
 Lopéramide 164, 164
 Lopinavir 456
 Loprazolam 324
Lopresor 66
Loramet 325
Loratadine 513
 Loratadine 513, 594
Lorazepam 324
 Lorazépam 324
Lorazetop 324
Lormetazepam 325
 Lormétazépam 325
Losartan 77-78
 Losartan 43-44, 77-78
Losartan Plus 44
Losec 140
Losferron 543
Lotriderm 565
Louise 235
Lowette 233
2Lpapi 613
L-Thyroxine 209
 L-thyroxine 209
Lucentis 591
Ludiomil 348
Lueva 238
Luffa-Heel 614
Luffeel 614
 Lumacaftor 613
 Luméfántrine 447
Lumigan 586
Lutenyl 253
 Lutropine 251, 251
Luveris 251
2Lveru 613
 Lymécycline 424
 Lynestrérol 253
Lynparza 537
Lyrice 381
Lysanxia 325
 Lysat bactérien 491
 Lysine 554
Lysodren 537
Lysomucil 189
Lysotossil 188
Lysox 189
Lyxumia 204
Maalox Antacid 143
Maalox Antacid + Antigas 146
Maalox Control 141
Mabthera 531
 Macitentan 104
Maclar 422
 Macrogol 157, 157-158, 161
Macrogol + Electrolytes 157-158
Macrolides 419
 Magaldrate 143-144
Maglid 143
Magneclio 544
 Magnésium aspartate 554
 Magnésium carbonate 143-144, 554, 610
 Magnésium chlorure 544
 Magnésium citrate 163
 Magnésium gluconate 545
 Magnésium hydroxyde 143-144
 Magnésium oxyde 161, 554
Magnesium Sulfate 544
 Magnésium sulfate 159, 544, 554
 Magnésium trisilicate 143-144
Maladies métaboliques, médicaments 611
Malaria, médicaments, prévention 443
traitement 446
Malarone 445
Mama Natura Dormi 614
Mama Natura Gastro 614
Mann 278
 Maprotiline 348
 Maraviroc 456
Marcaine 604
Marcaine avec Adrenaline 604
Marcoumar 119
Marevan 119
MargotMylan 235
MarliesMylan 235
 Marron d'Inde (syn. *Aesculus hippocastanum*) 91
Marvelon 234
Matrifen 284
Mavenclad 522
Maviret 460
Maxalt 391
Maxidex 582
Maxipime 418
Maxitrol 583
Maxsoten 39
 Mébendazole 443
Mébeverine 145
 Mébévérine 145
 Mécasermine 612
 Mécétronium 558
 Méclozine 514
Mediaven 91
Medica 599-600
Médicaments orphelins (Introduction) 7
Medikinet 358
Medrol 220
 Médroxyprogestérone 238-239, 253
 Méfloquine 446
Megace 253
 Mégestrol 253
Mekinist 535

- Mélatonine 327
Meliane 234
 Melissa officinalis 328
 Méliitracène 333
Meloxicam 298
 Méloxicam 298
 Melphalan 518
Memantine 398
 Mémantine 398
Mencevax 483
Ménière, médicaments 593
Meningitec 482
 Méningocoques, vaccins 481-484
Ménopause, médicaments 241
Menopur 251
 Ménotropine 251, 251
 Mentha x piperita 146
 Menthe (syn. Mentha x piperita) 146
 Menthol 301, 565
Menveo 483
 Méphénésine 301
Mephenon 285
Mepitel 577
Mepivacaine 604
 Mèpivacaine 604-605
Mepivastesin 605
 Mépolizumab 185
 Mercaptamine 269
 Mercaptopurine 522
Mercilon 234
Meronem 419
Meropenem 419
 Méropénem 419
Mesalazine 168
 Mésalazine 168
 Mesna 541
 Mestérolone 212
Mestinon 395
Metalyse 126
 Métamizole 277
Metatop 325
Metformax 200
Metformine 200
 Metformine 200, 207
 Méthadone 285
Méthanol, intoxication 609
Méthémoglobinémie, médicaments 608
 Méthénamine 163
Methergin 247
Methotrexate 521
 Méthotrexate 521
 Méthoxypolyéthylène-glycol-époétine 132
 Méthyl aminolévulinate 574
 Méthyl dopa 37
 Méthylergométrine 247
Methyl(f)(ph)enida(a)t(e) 358
 Méthylaltréxone 291
 Méthylphénidate 358
 Méthylprednisolone 220, 220, 564
Methylthionium 608
 Méthylthionium 608
Metiblo 608
- Métildigoxine 54
 Métoclopramide 151
Metoject 521
Metoprolol 66
 Métoprolol 39, 66
Metronidazole 447
 Métronidazole 144, 228, 447, 569
Metvix 574
Mezavant 168
Miacalcic 224
 Miansérine 352
Micardis 78
Micardis Plus 44
 Miconazole 227, 442, 561, 561, 565, 568
Microgynon 233
Microlox 161
Microlut 238
Micropaque 605
Microtrast 605
Mictonet 260
Mictonorm 261
Midazolam 602
 Midazolam 325, 602
MI-DIU Load 239
MI-DIU Sert 239
 Midostaurine 535
Mifegyne 255
 Mifépristone 255
Miflonide 179
 Migalastat 612
Migard 391
 Miglustat 613
Migraine, médicaments 390
prophylaxie 393
Millepertuis Sint-Janskruid 353
 Millepertuis (syn. Hypericum perforatum) 353
Milperinol 353
 Milirnone 54
Mimpara 224
Minéraux 542
Minidiab 201
Minipilule 238
Minipress 36
Minirin 222
Minitran 50
Mino 424
Minocycline 424
 Minocycline 424
Minotab 424
Minoxidil 574
 Minoxidil 574
Minulet 234
Miostat 590
 Mirabégron 260
Mirapexin 368
Mircera 132
Mirelle 234
Mirena 240
Mirtazapine 352
 Mirtazapine 352
Mirvaso 569
- Misoprostol 142, 299
Mithra Flex 239
Mithra Load 239
Mithra Sert 239
Mithra T 240
Mitomycin-C 526
 Mitomycine 526
Mitosyl 572
 Mitotane 537
Mitoxantrone 525-526
 Mitoxantrone 525-526
 Mivacurium 602
Mivacron 602
 Mizolastine 513
Mollène 513
M.M.R. VaxPro 488
Mobic 298
Mobilat 565
Mobilisin 301
Mobistix 274
Moclobemide 351
 Moclobémide 351
 Modafinil 358
Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes 211, 316, 538
Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone 215
Mogadon 325
Molaxole 158
 Molsidomine 50
Momepax 597
Mometasone 597
 Mométasone 564, 597
Monitoring des concentrations plasmatiques (Introduction) 14
Monobactames 419
Monoclarium 422
Monofree Dexamethason 582
Monofree Oxybuprocaine 588
Monofree Tropicamide 584
Monoprost 587
Montelukast 183
 Montélukast 183
Monuril 431
Morning after pill 240
 Moroctocog 128
Morphine 285
 Morphine 285
Morphine, antagonistes 291, 607
Morphiniques, analgésiques 279
dépendance 362
Motifene 296
Motilium 151
Moutarde à l'azote et dérivés 518
Movicol 158
Moviprep 157
Movolax 158
Moxifloxacin(e) 428
 Moxifloxacin 428, 580
Moxon 37

- Moxonidine** 37
 Moxonidine 37
Mozobil 133
MS Contin 285
MS Direct 285
Mucinum 159
Mucoangin 599
Mucodox 190
Mucolytiques 188
 Mucopolysaccharide 301, 565, 565
Muco Rhinathiol 189
Mulimen 614
Multigam 493
Multihance 605
Muphoran 518
 Mupirocine 559
Myambutol 433
Mycobutin 437
Myconail 560
 Mycophénolate 497-498
Mycophenolat(e) Mofetil 497
Mycose, médicaments vaginal 226
dermatologique 560, 565
systémique 438
Mycosten 560
Mydrane 584
Mydriacyl 584
Mydriaserit 585
Mydriatiques 584
Myfenax 497
Myfortic 498
Myk 561
Myleran 518
Myocet 525
Myocholine 262
Myozyme 613
Mysoline 383
 Nabumétone 299
Nacrez 238
 Nadroparine 123
 Naftazone 91
 Naftidrofuryl 90
Naglazyme 613
 Nalméfène 360
Naloxon 608
 Naloxone 289-290, 364, 608
Naltrexone 364
 Naltrexone 364
 Nandrolone 212
Nanogam 493
 Naphazoline 584, 584, 596, 598
Naphcon 584
Naphcon-A 584
Naprosyne 297
Naproxen(e) 297
 Naproxène 297, 299
Naramig 391
Naratriptan 391
 Naratriptan 391
Narcolepsie, médicaments 356
Narcotiques, analgésiques 279
antagonistes 291, 607
dépendance 362
Nardelzine 351
Naropin 604
Nasa Rhinathiol 596
Nasasinutab 596
Nasonex 597
 Natalizumab 505
Natecal 312
Navelbine 528
Nebido 212
Nebivolol 66-67
 Nébivolol 39, 66-67
Nebu-Iprasal 178
 Néfopam 277
Negaban 413
Neisvac-C 482
 Nélarabine 522
Neobacitracine 559, 581
Neo-Cutigenol 572
Neo-Golaseptine 600
Néomacrolides 420
 Néomycine 581, 583, 593
Neoral-Sandimmun 497
Neorecormon 132
Neo-SabenyI 557
 Néostigmine 395, 602
Neotigason 571
Néovaisseaux choroïdiens, médicaments 590
 Népafénac 582
Nesivine 596
Nestosyl 565
Nestrolan 352
 Nétupitant 153
Neulasta 133
Neupogen 133
Neupro 369
Neurexan 614
Neurobion 553
Neuroleptiques 329
syndrome malin (Introduction) 18
Neurontin 381
Neusinol 596
Neutropénie, médicaments 132
Neutroses 143
Nevanac 582
Nevirapine 454
 Névirapine 454
Nevrine Codeine 289
Nexavar 535
Nexiam 139
NexoBrid 572
Nicardipine 70
 Nicardipine 70
 Niclosamide 443
Nicorette 361
Nicotibine 432
 Nicotinamide 550, 554, 565
 Nicotinate de méthyle 301
 Nicotine 361
Nicotinell 361
Nifedipine 71
 Nifédipine 39, 70-71
Niflugel 300
 Nilotinib 535
Nilstat 439
Nimbex 602
Nimenrix 483
 Nimodipine 71
Nimotop 71
Ninlaro 537
 Nintédanib 192, 535
Niocitran 595
Niquitin 361
 Nitisionone 613
 Nitrazépam 325
Nitrés, dérivés 49
Nitroderm 50
 Nitrofurale 558
Nitrofuranes 229
 Nitrofurantoïne 430
 Nitroglycérine 50, 169
Nitrolingual 50
Nivestim 133
 Nivolumab 531
Nizoral 561
Nobiretic 39
Nobiten 67
Nocturna 222
Noctamid 325
Nogest 253
Nolvadex 539
Nomegestrol 253
 Nomégestrol 236, 253
 Nonacog 128-129
Nootropil 90
Noradrenaline 88
 Noradrénaline (syn. norépinéphrine) 88
Noranelle 233
 Nordazépam 325
Norditropin 222
 Norelgestromine 237
Norepine 88
 Norépinéphrine 88
 Noréthistérone 244-245
Norfloraxine 428
 Norfloraxine 428
Norgalax 161
 Norgestrel 244
Norit 163
Norit Carbomix 163
Norlevo 240
Normacol 155
Normosang 613
Norprolac 257
Nortrilen 348
 Nortriptyline 348
Nortussine Mono 187
Norvir 456
Noscafex 188
Nosca-Mereprine 188
 Noscapine 188
Novaban 152
Novalgine 277
NovoEight 128
Novolizer Budesonide 179
Novolizer Formoterol 175
Novolizer Salbutamol 175
NovoMix 198
NovoNorm 202

- NovoRapid** 197
NovoSeven 129
Noxafil 442
Nozinan 332
Nplate 132
Nucala 185
Nurofen 297
Nurofen Patch 300
 Nusinersen 613
Nustasium 514
NutropinAq 223
Nuvaring 237
Nuwiq 128
Nux Vomica-Homaccord 614
Nystatine 439
 Nystatine 439
Obésité, médicaments 610
 Obinutuzumab 531
Obizur 128
Obracin 435
 Ocrélizumab 506
Ocrevus 506
 Ocriplasmine 591
Octagam 493
Octanate 128
Octanine 128
Octaplex 129
 Octocog 127-128
Octostim 222
Octreotide 223
 Octréotide 223
Ocugel 589
Oculo-Heel 614
Oculotect 589
Ocytociques 247
Odefsey 454
Oedien 235
Oestrogel 243
Ofev 192
Ofloxacin 428
 Ofloxacin 428, 580
 Olafilur 544
Olanzapine 336-337
 Olanzapine 336-337
 Olaparib 537
 Olaratumab 531
Olbetam 100
 Oléate 169
Olmesartan 78
 Olmésartan 42-47, 78
Olmesartan / Amlodipine 46
Olmesartan / HCT(Z) 44-45
Olmetec 78
Olmetec Plus 45
 Olodatérol 176, 178
 Olopatadine 583
Olumiant 507
Omacor 101
 Omalizumab 185
 Oméga-3, acides gras 101
Oméprazole 140
 Oméprazole 139-140
Omic 263
Omnipaque 605
Omnitrope 223
Onbrez 175
Oncotice 537
 Ondansétron 152
 Ondansétron 152
 Onglyza 205
 Onguent Camphré 566
 Opatanol 583
 Opdivo 531
 Opioides 279
 antagonistes 291, 607
 dépendance 362
 Oprymea 368
 Opsumit 104
 Opticrom 583
 Optiject 605
 Optiray 605
 Optoviv E 548
 Oralair 615
 Orap 333
 Oraqix 605
 Oreillons, vaccins 467, 488, 488
 Orenia 507
 Orfadin 613
 Orgalutran 215
 Orgametril 253
 Orgaran 124
 Orkambi 613
 Orlistat 611
 Orlistat 611
 Ornidazole 447
 Oropéridys 151
 Oro Rhinathiol Dequalin 600
 Oscillocoquinum 614
 Oséltamivir 451
 Osimertinib 535
 Ostéoporose, médicaments 310
 Oteel 614
 Otéracil 524
 Otezla 508
 Otilonium 146
 Otipax 593
 Otocalmine 593
 Otrivine 596
 Otrivine Anti-Allergie 597
 Otrivine Duo 598
 Ovalep 250
 Ovitrelle 250
 Oxaliplatine 519
 Oxaliplatine 519
 Oxazepam 325
 Oxazépam 325
 Oxcarbazépine 380
 Oxcarbazépine 380
 Oxis 175
 Oxoméazine 191
 Oxybate 358
 Oxybuprocaine 588
 Oxybuprocaine 588
 Oxybutynine 260
 Oxybutynine 260
 Oxycodon 286
 Oxycodone 286, 289
 Oxycontin 286
 Oxyhydroxyde
 sucro-ferrique 610
 Oxymétazoline 596
 Oxynorm 286
 Oxytétracycline 559, 565, 581, 583
 Oxytocine 248
 Ozurdex 590
 Pabal 247
 Paclitaxel 529
 Paclitaxel 529
 Paclitaxin 529
 Paget, médicaments 310
 Palbociclib 534
 Palexia 286
 Paliperidon(e) 337
 Palipéridone 337
 Palivizumab 451
 Palladone 285
 Palonosétron 152
 Palonosétron 152, 153
 Paludisme, prévention 443
 traitement 446
 Pamidronate 315
 Pamidronate 315
 Panadol 275
 Panadol Plus 278
 Pancréas, enzymes 148
 Pancréatine 148
 Pangel 566
 Panitumumab 532
 Pannocort 564
 Panobinostat 537
 Panotile 593
 Pansements actifs 574
 alginates 575
 au charbon 577
 hydrocellulaires 577
 hydrocolloïdes 575
 hydrofibres 576
 hydrogels 576
 siliconés 577
 Pantogastrix 141
 Pantomed 141
 Pantoprazol(e) 141
 Pantoprazole 141-142
 Pantothénate 554
 Pantozol 141
 Papaverine 146
 Papavérine 146
 Papiillomavirus, vaccins 477
 Paracaps 275
 Paracetabs 275
 Paracetamol 275
 Paracétamol 191, 274-275, 278, 289, 595
 Paracétamol, intoxication 607
 Paracodine 188
 Paraffine 155, 589
 Parécoxib 299
 Pariet 142
 Parkinson, médicaments 365
 Parlodel 368
 Paromomycine 435
 Paroxetine 346

- Paroxétine 346
Parsabiv 224
 Passiflora incarnata 328, 328
 Pazopanib 535
Pedea 106
Pédiculose, médicaments 562
Pegasys 503
 Pegfilgrastim 133
 Peginterférons 503
 Pegvisomant 225
 Pelargonium 595
 Pembrolizumab 531
 Pémétréxé 524
Penadur 409
 Penciclovir 562
Penicilline 409
Pénicillines 407
 Pénicilline G (syn. benzylpénicilline) 409
 Pénicilline V (syn. phénoxyéthylpénicilline) 409
Peni-Oral 409
Pentacarinat 448
 Pentamidine 448
Pentasa 168
 Pentoxifylline 90
 Pérampanel 379
Peramteva 41
Perdofemina 297
Perdolan 275
Perdolan Compositum 278
Perdophen 297
Pergoveris 251
Perindopril 74-75
 Périndopril 39-42, 46, 74-75, 107
Perindopril / Amlodipine 42
Perindopril / Indapamide 40
Perjeta 531
 Perméthrine 562
 Peroxyde d'hydrogène 558
 Pertuzumab 531
Pervenche, alcaloïdes 527
Perynella 235
Pe-Tam 275
 Péthidine 286
Pethisom 286
P-gp, tableaux (Introduction) 22
Pharmacovigilance (Introduction) 14
Pharmalgen Bee 515
Pharmalgen Wasp 515
 Phénazopyridine 269
 Phénelzine 351
 Phéniramine 584
Phenobarbital 383
 Phénobarbital 383
Phénothiazines 332
 Phénoxyéthylpénicilline 409
 Phenprocoumone 119
 Phénylalanine 554
 Phénylbutyrate 612
Phenylephrine 88, 584
 Phényléphrine 88, 584, 584-585, 595, 598
 Phénytoïne 384
Phlébotoniques (syn. phlébotropes) 91
 Pholcodine 191
Pholco-Mereprine 191
Phosphate, chélateurs 609
Physiologicasol 595
Phytoestrogènes 243
 Phytoménadione 549, 554
 Pibrentasvir 460
Picolaxine 160
Picoprep 161
 Picosulfate 160, 161
 Pilocarpine 585
Pilocarpine-Isopto 585
Pilule contraceptive 233
Pilule du lendemain 240
 Pimécrolimus 573
 Pimozide 333
 Pioglitazone 203
 Pipampérone 333
 Pipéracilline 414
Piperacilline / Tazobactam 414
 Pipéraquline 447
Piqûre contraceptive 238-239
Piracetam 90
 Piracétam 90
 Pírfénidone 192
 Pirítramide 286
Piromed 300
Piroxicam 298
 Piroxicam 298, 300
 Pitolisant 358
Pixidin 600
 Plantago ovata 155, 155, 161
Plaquenil 303
Platine, dérivés 518
Plavix 113
Plavidy 503
Plendil 70
Plenvu 161
 Plérixafor 133
 Pneumocoques, vaccins 484, 486
Pneumovax 486
 Poivre de cayenne (syn. Capsicum) 301
 Polidocanol 92, 169
 Poliomyélite, vaccins 465-466, 490, 490-491
Polydexa 593
 Polymyxine B 559, 581, 583, 593
Polymyxines 437
Polyseptol 560
 Polystyrène sulfonate 609
 Pomalidomide 537
 Ponatinib 534
Pontalsic 289
Porphyrie (Introduction) 19
 Posaconazole 442
Postinor 240
Potassium
chélateurs 609
préparations 545
 Potassium bicarbonate 143
 Potassium chlorure 157-158, 161, 545
 Potassium citrate 269
 Potassium gluconate 545
 Potassium hydrogénécarbonate 143
 Potassium sulfate 159
Poux, médicaments 562
 Povidone 589
 Povidone iodée 228, 228, 558, 558, 590, 590, 600
Povidone Iodine 590
Pradaxa 120
Praluent 101
Pramipexol(e) 368
 Pramipexole 368
 Pramocaïne 565
 Pranoprophène 582
Pranox 582
Prareduct 97
 Prasugrel 113
Pravafenix 102
Pravastatine 97
 Pravastatine 97, 102
Praxbind 607
Praxilene 90
Prazepam 325
 Prazépam 325
 Prazosine 36
Pred 582
 Prednisolone 169, 582, 598
Pregabalin(e) 382
 Prégabaline 381-382
Pregnyl 250
Prepidil 247
Preterax 40
Prevenar 486
Prezista 455
Priciasol 596
Priligy 269
 Prilocaine 603, 603, 604, 605
 Primidone 383
Primovist 605
Primperan 151
Priorix 488
Privigen 493
Probiotiques 163
Procaine 604
 Procaïne 604
Procoralan 51
 Procyclidine 371
Progebel 253
Progestatifs 211
contraceptifs 237
implant 239
intra-utérin 240
systémique 238-239, 252
transdermique 253
vaginal 254
 Progéstérone 244, 253-254
Progestogel 253
Progor 71
Prograft 498
 Proguanil 445
Progynova 242
Prohance 605
Proleukin 531
Prolia 317

- Prolopa** 366
 Propafénone 85
 Propanol 557-558
Propess 247
 Propivérine 260-261
Propofol 602
 Propofol 602
Propolipid 602
Propranolol 67
 Propranolol 67
Propylthiouracile 210
 Propylthiouracile 210
Proscar 265
Prostaglandines, anticoagulants 115
 canal artériel 105
 hypertension pulmonaire 103
 impuissance 268
 ocytociques 247
 troubles de l'érection 268
Prostaserene 265
Prostate, médicaments 262
Prostatex 265
Prosta Urgenin 265
Prostigmine 395
Prostin 15M 247
Prostin E2 248
Prostin VR 105
Protamine 606
 Protamine 606
 Protéase 148
 Protéine C 125, 129
 Protéine S 129
Prothiaden 348
 Prothipendyl 332
Protopic 573
Provaquoneg 445
Provarivax 474
Provera 253
Provigil 358
Proviron 212
 Proxymétacaine 588
Prozac 345
 Prucalopride 160
Purité, médicaments 565
 Pseudoéphédrine 594, 594-595
Psoralènes 571
Psoriasis, médicaments 498, 569
Pulmicort 180
Pulmocap Hedera 190
Pulmocap Thymus 190
Pulmolast 613
Pulmozyme 190
Puregon 250
Purgo-Pil 160
Purines, analogues 521
Puri-Nethol 522
PUVA, médicaments 571
Pyralvex 600
 Pyrazinamide 433
 Pyrrodoxime 395
Pyridoxine 550
 Pyridoxine 550, 552-554
 Pyriméthamine 448
Pyrimidines, analogues 522
Qarziba 531
Qlaira 237
Questran 99
Quetiapi(e) 337-338
 Quétiapine 337-338
 Quinagolide 257
Quinapril 75
 Quinapril 39, 75
Quinolones, ophtalmique 580
 otique 580
 systémique 425
Qutenza 573
Qvar 179
 Rabéprazole 142
Rabipur 473
 Racécadotril 165
 Rage, vaccins 472-473
 Raloxifène 316
 Raltégravir 457
 Raltitrexed 524
Ramipril 75
 Ramipril 40-42, 75, 107
Ramipril / HCTZ 40
 Ramucirumab 531
 Ranibizumab 591
Ranitidine 137-138
 Ranitidine 137-138
Ranomax 263
Rapamune 498
Rapifen 602
Rapiscan 605
Rapydan 603
Rasagilin(e) 370
 Rasagiline 370
 Rasburicase 307
R Calm 565
R Calm Dimenhydrinate 514
Réaction allergique, traitement (Introduction) 31
Rebif 503
 Réboxétine 347
Recombinat 128
Rectogesic 169
Redomex 348
Refacto AF 128
Reflexspray 301
Refluxine Antacid 143
Refluxine Control 142
 Régadénoson 605
Regaine 574
 Régorafénib 535
Rekovel 250
Relaxine 328
Relert 391
Relestat 583
Relistor 291
Relvar 181
Remboursement, modalités (Introduction) 7
Remergon 352
Remicade 501
 Rémifentanil 602
Reminyl 397
Remsima 501
Renagel 610
Renepho 610
Renitec 74
Rennie 144
Renvela 610
Repaglinide 202
 Répaglinide 202
Reparil 91
Reparil Gel 566
Repatha 101
Replagal 613
Requip 369
RescuvoLin 552
Résines échangeuses d'anions 99
Resolor 160
Restofit 144
Retacrit 132
 Rétinol 554, 572
Retrovir 452
Revatio 104
Revaxis 490
Revitalse C 554
Revimid 537
Revolade 132
Reyataz 455
Rezolsta 456
Rheum Palmatum 600
Rhinathiol Antirhinitis 595
Rhinite, médicaments 593
Rhinivex 596
Rhinocort 597
Rhinofebryl 595
Rhinosinutab 595
Rhinospray 596
 Rhodiola rosea 328
Rhogam 494
 Rhubarbe (syn. *Rheum Palmatum*) 600
Riamet 447
Riastap 129
 Ribavirine 460
 Ribociclib 534
 Riboflavine 552, 554
 Rifabutine 437
Rifadine 433
 Rifampicine 433
 Rifamycine 437
Rifamycines 436
 Rifaximine 437
Rifocine 437
Rilatine 358
 Rilpivirine 454, 454, 457
Rilutek 401
Riluzol 401
 Riluzole 401
Ringafema 237
 Riociguat 104
Riofan 144
Risedrona(a)t(e) 315
 Risédronate 315
Risperdal 339
Risperidon(e) 339
 Rispéridone 339
 Ritonavir 456, 456
 Rituximab 531-532

- Rivaroxaban 121
Rivastigmin(e) 398
 Rivastigmine 398
Rivotril 323
Rixathon 531
Rixubis 129
 Rizatriptan 391
Roaccutane 568
RoActemra 502
Robinul 602
Robinul-Neostigmine 602
Rocaltrol 548
Rocephine 418
Rocuronium 602
 Rocuronium 602
Rodizen 328
Rofenid 297
Roferon A 503
 Romarin (syn. *Rosmarinus officinalis*) 148
 Romiplostim 132
Ropinriol(e) 369
 Ropinirole 369
Ropivacain(e) 604
 Ropivacaïne 604
Rosaced 569
 Rosmarinus officinalis 148
Rosuvastatin(e) 97
 Rosuvastatine 97
Rotarix 475
Rotateq 475
 Rotavirus, vaccins 474-475
 Rotigotine 369
 Rougeole, vaccins 466, 488, 488
Rovamycine 422
Roxithromycine 422
 Roxithromycine 422
Rozex 569
 Rubéole, vaccins 467, 488, 488
 Rufinamide 385
Rupatadine 513
 Rupatadine 513
Ruptall 513
Rupton 513
 Ruriococog 127
 Rutosides 91
 Ruxolitinib 534
Rydapt 535
Rydene 70
Rythmodan 84
Rytmonorm 85
Sabal-Homaccord 614
 Sabal (syn. *Serenoa repens*) 265
Sabril 386
 Saccharomyces boulardii 163-164
Sacchiflora 164
 Sacubitril 55
 Safinamide 370
Saflutan 587
Salazopyrine 167
 Salbutamol 175, 178
 Salcatonine (syn. calcitonine de saumon) 224
 Salicylate 301, 566, 600
 Salmétérol 176, 181-182
 Salmonella typhi, vaccins 487
Salvacyl 215
Sandimmun 497
Sandoglobuline 493
Sandostatine 223
Sandoz Ca-D 312
Sandoz Calcium 312
Sandoz Calcium D3 312
Saphirena 238
 Saproptérine 612
 Saquinavir 456
 Sarilumab 502
Sartans 76
Sativex 388
Savene 541
 Saxagliptine 205, 207
Saxenda 611
Sayana 238
Scandicaine 604
Scandonest 605
Scheriproct 169
Sclérosants 92
Sclérose en plaques, médicaments 402
Sclérose latérale amyotrophique, médicaments 401
Scopolamine 602
 Scopolamine 602
Seasonique 237
Sectral 64
Sectrazide 39
 Sécukinumab 502
Sedacid 140
Sédatifs 319
Sedergine 277
Sedinal 328
Sedistress 328
Sedistress Sleep 328
Seebri 177
Sekin 188
Selectol 66
 Sélégiline 370
 Sélénite sodium 545
Selenium 545
 Séléniure 545
 Séléniure sulfure 561
 Sélexipag 104
Selincro 360
Seloken 66
Selozok 66
Selsun 561
 Séné (syn. *Cassia senna*) 159, 161
Seneval 328
 Sennoside B 159, 161
SEP, médicaments 402
Septanest 605
Septopal 435
Serdolect 339
Serenase 324
 Serenoa repens 265
Seretide 181
Serevent 176
Serisima Continu 235
Serlain 346
SERM 211, 316, 538
Seroquel 338
Seroxat 346
 Serindole 339
Sertraline 346-347
 Sertraline 346-347
Sérum physiologique 595
 Sévélamer 610
Sevikar 46
Sevikar / HCT 47
Sevrage, médicaments, alcool 359
tabac 360
Sibelium 394
Siccagent 589
SIDA, médicaments 451
Sifrol 368
Siklos 133
Sildenafil 104, 266-267
 Sildénafil 104, 266-267
Sildenafil 267
 Silibinine 608
 Silodosine 263
Silodyx 263
 Siltuximab 502
 Silybum marianum 148
 Silymarin 148
Simbrinza 588
Simdax 55
 Siméticone 146, 146, 164
 Simoctocog 128
Simponi 500
Simulect 496
Simvastatin(e) 98
 Simvastatine 98, 102
Sinecod 188
Singulair 183
Sintrom 119
Sinuphene 595
Sinusite, médicaments 593
Sinutab 595
Sipralexa 345
Sirdalud 389
Siroctid 223
 Sirolimus 498
Siroxyl 189
Sirturo 433
 Sisymbrium officinale 188
 Sitagliptine 205, 207
Skilarence 504
Skinoren 567
Skudexa 289
SLA, médicaments 401
 Sodium bicarbonate 143, 157-158
 Sodium chlorure 157-158, 161, 595
 Sodium citrate 161, 269
 Sodium fluorure 544, 544
 Sodium hydrogénéocarbonate 143, 157-158
 Sodium phosphate 159, 161
 Sodium sulfate 157, 159, 161
 Sofosbuvir 460, 460

- Sofraline** 598
Soframycine 598
Sofrasolone 598
Softacor 582
Softa-Man 557
Solian 334
 Solifénacine 261, 265
Soliris 508
Solu-Cortef 220
Solu-Medrol 220
Soluprick 515
Solutions salines 595
Soluvit Novum 554
 Somatoréline 223
Somatostatine 223
 Somatostatine 223
Somatropine 222
 Somatropine 222-223
Somatuline 223
Somavert 225
Somnifères 319
Sonovue 605
Soolantra 569
 Sorafénib 535
Sorbisterit 609
Sorbitol 156
 Sorbitol 156, 161
Sostilar 257
Sotalex 85
Sotalol 85-86
 Sotalol 85-86
 Soufre hexafluorure 605
Sovaldi 460
Spagulax 155
Spagulax M 155
Spascupreel 614
Spasmine 145
Spasmolytiques 145
Spasmomen 146
Spasticité, médicaments 387
Spedra 266
Spidifen 297
Spinraza 613
Spiolto 178
 Spiramycine 422
Spiriva 177
Spirolactone 60
 Spirolactone 60, 61
Sporanox 441
Sportflex 300
Sprycel 535
Srivasso 177
Stalevo 372
Tamaril 478
Staphycid 410
Statines 94
Staurodorm 324
Stediril 233
Stelara 502
Steovit 313
Sterculia urens 155
Stéritel, cuivré 239
lévonorgestrel 240
Sterillium 558
Steropotassium 545
Stilaze 325
Stilnoct 326
 Stiripentol 385
Stivarga 535
Stocrin 454
Strattera 358
Strepten 600
Strepsils 600
Strepsils + Lidocaine 600
Stribild 457
Striverdi 176
Strumazol 210
Stugeron 89
Suboxone 364
Substitution hormonale 241
Subutex 363
Sufenta 602
Sufentanil 602
 Sufentanil 602
 Sugammadex 602
 Sulconazole 561
 Sulfacétamide 559
 Sulfadiazine 560, 560
 Sulfaméthoxazole 429
Sulfamidés antibactériens, dermatologique 559
 systémique 428
Sulfamidés hypoglycémisants 200
 Sulfanilamide 560
Sulfarlem 601
 Sulfasalazine 167
Sulfasil 560
 Sulfogaiacol 191
Suliqua 207
Sulpiride 334
 Sulpiride 334
Sumatriptan 392
 Sumatriptan 392
 Sunitinib 535
Suppositoires à la Glycerine 161
Suprefact 214
Surbronc 190
 Surfactant 192
Surfactants 192
 Susoctocog 128
Sustanon 212
Sutent 535
 Suxaméthonium 602
Sycrest 336
Sylvant 502
Symbicort 182
Sympathomimétiques, inhalés 173, 177, 180
 ophthalmique 586
Symphytum officinale 301
Symtuza 457
Synacthen 221
Synagis 451
Syndrome malin des antipsychotiques (Introduction) 18
 sérotoninergique (Introduction) 17
Synflorix 486
Syngel 144
Synjardy 207
Syntocinon 248
System 243
Tabagisme, médicaments 360
 Tacalcitol 570
Tachipri 604
Tachosil 130
 Tacrolimus 498, 573
Tadalafil 267
 Tadalafil 104, 267
 Tafamidis 613
Tafinlar 535
 Tafluprost 587
Tagrisso 535
Taloxa 385
Taltz 502
Tambocor 85
Tamiflu 451
Tamoplex 539
Tamoxifen 539
 Tamoxifène 539
Tamsulosine 263
 Tamsulosine 263, 265
Tanakan 399
 Tapentadol 286
Taradyl 296
Tarceva 535
Tardyferon 543
Targaxan 437
Targinact 289
Targocid 435
Targretin 537
Tarivid 428
Tartephedreel 614
Tasigna 535
Tasmar 369
 Tasonermine 531
Tavanic 428
Tavoforce 399
Tavonin 399
Taxanes 528
Taxotere 529
Tazko 42
Tazobactam 414
Tears Naturelle 589
Tebrazid 433
Tecentriq 531
Tecfidera 504
Teejel 600
 Tégafor 524
Teglutik 401
Tegretol 380
 Teicoplanine 435
Telbrix 605
Telfast 513
Telmisartan 78
 Telmisartan 44-46, 78
Telmisartan / HCT(Z) 45
 Télotristat 165
Telzir 456
Temesta 324
Temgesic 283
 Témocilline 413
Temodal 520
Temozolomide 520

- Témazolomide 520
Tempocol 146
 Temsirolimus 537
 Ténectéplase 126
Tenif 39
 Ténofovir 453, 454, 457, 458
Tenofovir Disoproxil 453
Tenoretic 39
Tenormin 64
 Ténoxicam 298
TensocMylan 588
Tepadina 520
Terazosabb 264
Terazosine 264
 Térazosine 264
Terbinafine 442, 561
 Terbinafine 442, 561
 Térébinthine 301, 565, 598
 Tériflunomide 506
 Tériparatide 317
 Terlipressine 222
Terra-Cortril 565
Terra-Cortril + Polymyxine B 583
Terramycine + Polymyxine B 559, 581
Testarzon 212
Testocaps 213
 Testostérone 212, 212, 213
 Tétanos, vaccins 478, 489-490
 Tétanos, vaccins 489-491
Tetrabenazine 400
 Tétrabénazine 400
Tetracaine 588
 Tétracaïne 588, 603
 Tétracosactide 221
 Tétracycline 144, 424
Tétracyclines, ophtalmique 581
systémique 422
Tetralysal 424
Tetravac 490
 Tétryzoline 584
Tevagrastim 133
Teveten 77
Teveten Plus 45
Teysono 524
Thalidomide 537
 Thalidomide 537
 Théophylline 184
Theralene 513
Thermo Cream 301
 Thé vert (syn. *Camellia sinensis*) 573
 Thiamazol 210
 Thiamine 549-550, 552-554
 Thiamphénicol 436, 598
Thiazides 57
Thiazolidinediones 202
Thiénopyridines 112
Thilo-Tears 589
 Thiotépa 520
Thioxanthènes 332
 Thrombine 130
Thrombolytiques 125
Thrombopénie, médicaments 132
 Thuja occidentalis 571
 Thymi herba 190, 191
Thymoglobuline 496
 Thymol 598
Thymoseptine 190
 Thym (syn. *Thymus vulgaris*) 190, 190
Thymus vulgaris 190, 190
Thyréostatiques 209
Thyrogen 209
Thyroïde, médicaments 208
 Thyrotropine 209
 Tiagabine 384
Tiaprival 334
 Tiapride 334
Tiberal 447
Tibolinia 245
Tibolone 245
 Tibolone 245
 Ticagrélor 114
Ticlid 113
Ticlopidine 113
 Ticlopidine 113
Tigecyclin 424
 Tigécycline 424
Tilcotil 298
Tildiem 71
 Tilia sylvestris 148
 Tildidine 290
 Tilleul (syn. *Tilia sylvestris*) 148
Timabak 586
Timo-COMOD 586
Timolatears 588
Timolol 586
 Timolol 586, 587-588
Timoptolgel 586
 Tinidazole 447
 Tinzaparine 123
 Tioguanine 522
Tiorfix 165
 Tiotropium 177, 178
 Tipiracil 524
 Tipranavir 456
 Tirofiban 115
Tisseel S/D 130
 Titane oxyde 572
Tivicay 457
Tixteller 437
 Tizanidine 389
TNF, inhibiteurs 499
Tobi 435
Tobradex 583
 Tobramycine 435, 581, 583
Tobravisc 581
Tobrex 581
 Tocilizumab 502
Tocolytiques 248
 Tocophérol 548, 554
 Tofacitinib 507
Tofranil 348
 Tolcapone 369
Tolterodin(e) 261
 Toltérodine 261
 Tolvaptan 269
Tomudex 524
Toniques 554
Topamax 378
Topiramate 379
 Topiramate 378-379
Toplexil 191
Topotecan 527
 Topotécan 527
Torasemide 59
 Torasémide 59
Torental 90
Torisel 537
Torrem 59
Torsades de pointes (Introduction) 16
 Tosylchloramide 558
Totalip 96
Toujeo 198
Toularynx Bromhexine 190
Toularynx Codeine 187
Toularynx Dextromethorphan 187
Toularynx Thym 190
Toux, médicaments 186
Toviaz 260
 Toxine botulique 388-389
 Trabectédine 537
Tracleer 104
Tracrium 602
Tractocile 248
Tradonal 287
Trafloxal 580
Trajenta 205
Tramadol 287-288
 Tramadol 287-288, 289
Tramadol / Paracetamol 289
 Tramazoline 596, 598
 Tramétinib 535
Tramium 288
Trandate 66
Transityl 164
Transec 283
Tranxene 323
 Trastuzumab 531
 Trastuzumab emtansine 531
Trasylol 130
Traumeel 614
Travatan 587
Travocort 565
Travogen 561
Travoprost 587
 Travoprost 587, 587-588
Travoprost / Timolol 588
Trazodon(e) 352
 Trazodone 352
Trazolan 352
Treclinax 568
Trelegy 182
Tremfya 502
 Trétiñoïne 537, 568
Trevicta 337
 Triamcinolone 169, 220, 564, 589, 597
TriAnal 169
TriAnal vitis 91
Triaxis 489

- Triazolam 325
Tribit 553
Tricycliques et antidépresseurs apparentés 347
Triesence 589
 Trifluridine 524
Trigynon 236
 Trihexyphénidyle 371
Trihistalex 565
Trileptal 380
Trimbow 182
 Triméthoprim 429
Tri-Minulet 236
Trinipatch 50
 Trinitrine (syn. nitroglycérine) 50, 169
Trinomia 107
Trinordiol 236
Triodene 236
Triplixam 46
Triptans 390
 Triptoréline 215
Trisenox 537
Trisequens 244
Trisilicate 143-144
Tritace 75
Tritazide 40
Triumeq 457
Trizivir 453
Troc 278
 Tropicamide 584, 584-585
Tropicol 584
 Tropisétron 152
Troubles bipolaires, médicaments 353
Troubles de l'érection, médicaments 265
Trousse d'urgence (Introduction) 31
Trulicity 204
Trusopt 587
Truvada 454
Truxima 532
Tryplera 144
 TSH 209
Tuberculin PPD RT23 605
 Tuberculine 605
Tuberculose
 médicaments 431
 vaccins 486
Tuberculostatiques 431
 Turoctocog 128
Tussethyl 188
Tusso Rhinathiol 187
Tussosaintbois 187
Twinrix 489
Twynsta 46
Tygalic 424
Tymaki 190
Typhim Vi 487
Typhoïde, vaccins 487
Tyrothricine 599-600
Tyrothricine-Lidocaine 600
Tysabri 505
Tyverb 535
Ubistesin Adrenaline 605
Ucemine PP 550
 Ulipristal 216, 240
Ultibro 178
Ultiva 602
Ultra-K 545
Ultra-Mg 545
Ultravist 605
Uméclidinium 177, 178, 182
Unicaine 588
Uni Diamicron 201
Uni Gliclazide 201
Uni-Tranxene 323
Upsa-C 553
Uptravi 104
Uralyt U 269
 Urapidil 38
Urfamycine 436
Urgence, trousse (Introduction) 31
Uricosuriques 307
Urocystil 269
 Urokinase 126
Urolina 261
Uromitexan 541
Uropyrine 269
Uro-Vaxom 491
Ursochol 147
Ursodeoxycholic Acid 147
Ursofalk 147
 Ustékinumab 502
Utrogestan 253-254
Vaccin Rabique 473
Vaccins 461
 calendrier vaccinal 461
 choléra 487, 488
 coqueluche 480, 489-490, 489-491
 diphthérie 480, 489-490, 489-491
 encéphalite à tiques 478
 encéphalite japonaise 478
 fièvre jaune 477-478
 fièvre typhoïde 487
 grippe 468-470
 hépatite A 470-471, 488, 489
 hépatite B 471-472, 488, 489, 490, 491
 Hib 481, 490-491, 491
 HPV 475
 influenza 468-470
 méningocoques 481-484
 méningo-encéphalite à tiques 478
 oreillons 467, 488, 488
 papillomavirus humain 475, 477
 pneumocoques 484, 486
 poliomyélite 465-466, 490, 490-491
 rage 472-473
 rotavirus 474-475
 rougeole 466, 488, 488
 rubéole 467, 488
 tétanos 478, 489-490, 489-491
 tuberculose 486
 varicelle 474
 zona 474
Vagifem 243
Vaginose bactérienne, médicaments 227
Valaciclovir 450
 Valaciclovir 450
Valcyte 450
Valdispert 328
Valdispert Sleep 328
Valdispert Stress 328
Valdoxan 352
Valeriana officinalis 328, 328
Valganciclovir 450
 Valganciclovir 450
Valine 554
Valium 324
Valproate 376
 Valproate 376, 376
Valsartan 79
Valsartan 42-43, 45, 47, 55, 79
Valsartan / Hydrochlorothiazide 45
Valtran 290
Vamysin 435
Vancomycine 435
 Vancomycine 435
 Vandétanib 534
Vaniqa 573
Vaqta 471
Vardenafil 268
 Vardénafil 268
 Varénicline 362
Vargatef 535
Varicelle, vaccins 474
 Varicelle, vaccins 474
Varilrix 474
Vaseline 589
Vaseline Boriquée 572
Vaseline Camphrée 566
Vasocedine Naphazoline 596
Vasocedine Pseudoephedrine 594
Vasoconstricteurs, nasal 595
 ophtalmique 583
 systémique 594
Vasodilatateurs 37
Vaxigrip Tetra 470
Vectavir 562
Vectibix 532
 Védolizumab 509
Veinofytol 91
Veinotropes 91
Vélaglucérase 613
Velcade 537
Veletri 115
Velpatasvir 460
Velphoro 610
Vemlidy 458
Vémurafénib 535
Venclyxto 537
Vénétoclax 537
Venin d'abeille 515
Venin de guêpe 515
Venlafaxin(e) 349-350
Venlafaxine 349-350
Venofer 543

- Venoruton** 91
Ventavis 104
Ventolin 175
Vepesid 527
Vérapamil 71
Verdye 605
Veregen 573
Vermox 443
Vernakalant 82
Versatis 603
Vertéporfine 591
Vert d'indocyanine 605
Vertigoheel 614
Verventi 267
Vesanoid 537
Vesicare 261
Vesomni 265
Vessie, médicaments 259
Vfend 442
Viagra 267
Vibratab 424
Vibrio cholerae, vaccins 487
Vibrio cholerae, vaccins 488
Vibrocol 598
Vibtil 148
Viburcol 614
Vicks Anti-Allergie 597
Vicks Expectorant 190
Vicks Sinex 596
Vicks Toux Sèche 188
Vicks Vaporub 598
Victan 324
Victoza 204
Vidaza 523
Vidisc 589
Vigabatrine 386
Vigne rouge (syn. *Vitis vinifera*) 91
Vilantérol 178, 181-182
Vildagliptine 205, 207
Vimovo 299
Vimpat 384
Vinblastine 528
Vinblastine 528
Vincrisin 528
Vincristine 528
Vindésine 528
Vinorelbine(e) 528
Vinorelbine 528
Vipdomet 207
Vipidia 205
Viramune 454
Viratop 561
Viread 453
Virgan 581
Visannette 253
Visine 584
Visipaque 605
Vismodégib 537
Vistabel 388
Visudyne 591
Vitalipid Novum 554
Vitamine A 554, 572
Vitamine A, dérivés, dermatologique 567
systémique 567
Vitamine B1 550
Vitamine B1 550, 552-554
Vitamine B2 552, 554
Vitamine B3 550, 554, 565
Vitamine B5 554
Vitamine B6 550
Vitamine B6 550, 552-554
Vitamine B8 (syn. biotine) 554
Vitamine B12 551
Vitamine B12 551, 552-554, 608
Vitamine C (syn. acide ascorbique) 157, 161, 278, 543, 553-554, 554, 600
Vitamine D et dérivés 312-313, 315-316, 548, 554, 570
Vitamine E 548, 554
Vitamine H (syn. biotine) 554
Vitamine K 549, 554
Vitamine K-antagonistes, interactions, tableau 116
Vitamines 542, 546
Vitamines,
A 546
associations 553
B₁ 549
B₁₂ 550
B₂ 550
B₃ 550
B₆ 550
C 553
D 312
D₃ 548
Vitamines D, analogues 569
Vitamines,
D et dérivés 547
E 548
H (syn. *Biotine*) 553
K 548
Vitamon K 549
Vitex agnus-castus 258
Vitis vinifera 91
Vivanza 268
Vivelle Dot 243
Vivotif 487
Vizarsin 267
Vokanamet 207
Volibris 103
Voltaren 296
Voltaren Emulgel 301
Voltaren Patch 301
Vomissements, médicaments 149
Voriconazol(e) 442
Voriconazole 442
Vorina 552
Vosevi 460
Votrient 535
Votubia 537
Voxilaprèvir 460
Vpriv 613
VRS, médicaments 450
Vyndaqel 613
Vyataros 268
Wakix 358
Warfarine 119
Wellbutrin 350
Wellvone 448
Wilate 128
Wilfactin 128
Wilzin 613
Xadago 370
Xagrid 537
Xalacom 588
Xalatan 587
Xalkori 535
Xamiol 570
Xanax 323
Xanthium 184
Xarelto 121
Xatral 263
Xeljanz 507
Xeloda 523
Xenetix 605
Xenical 611
Xeomeen 389
Xeplion 337
Xermelo 165
Xérostomie, médicaments 600
Xgeva 317
Xiapex 318
Xigduo 207
Ximaract 590
Xogel 605
Xolair 185
Xtandi 541
Xultophy 207
Xylocaine 603-604
Xylocaine avec Adrenaline 604
Xylocard 82
Xylol 593
Xylomaris 596
Xylometazoline 596
Xylométazoline 596, 598
Xylonor 605
Xyrem 358
Xyzall 513
Yadere 236
Yanimo 178
Yasmin 236
Yasminelle 236
Yaz 236
Yentreve 261
Yervoy 532
Yocoral 268
Yohimbine 268
Yomesan 443
Yondelis 537
Zaditen 514
Zaldiar 289
Zaltrap 532
Zalviso 602
Zalvor 562
Zanicombo 42
Zanidip 70
Zantac 138
Zarontin 385
Zarzio 133
Zavedos 525
Zavesca 613
Zavicefta 418
Z-drugs 326
Zeffix 458

- Zelboraf** 535
Zelitrex 450
Zepatier 460
Zephyrus 182
Zerpex 450
Zessly 501
Zestoretic 40
Zestril 74
Z-Fluor 544
Ziagen 452
Zibrine 353
 Zidovudine 452, 453
Zilium 151
Zinacef 416
Zinc 545
 Zinc 545, 554, 561-562, 565, 567, 572, 572, 613
 Zinc acétate 567, 613
 Zinc citrate 554
 Zinc gluconate 545
 Zinc oxyde 561, 565, 572, 572
 Zinc sulfate 562
Zindaclin 567
Zineryt 567
Zinforo 418
Zinnat 416
ZINXYDerm 572
 Zirconium dioxyde 435
Zirorphan 188
Zitromax 421
Zocor 98
Zoely 236
 Zofénopril 40, 76
Zofran 152
Zofsetron 152
Zoladex 214
 Zolédronate 315
Zoledronic Acid 315
Zolmitriptan 392
 Zolmitriptan 392
Zolpeduar 326
Zolpidem 326-327
 Zolpidem 326-327
Zolpitop 327
Zomacton 223
Zometa 315
Zomig 392
Zona, vaccins 474
Zonavir 450
Zopiclone 327
Zopiclone 327
Zopranol 76
Zopranol Plus 40
Zostavax 474
Zovirax 450, 561
Zovirax Duo 562
Zuclopenthixol 332
Zumenon 242
Zurampic 307
Zutectra 493
Zyban 362
Zydelig 535
Zykadia 535
Zyloric 307
Zypadhera 337
Zyprexa 337
Zyrtec 512
Zytiga 541
Zyvoxid 436

NOTES

NOTES

NOTES

Symboles

Prescription (voir aussi *Intro.3.*)

R/ soumis à prescription médicale

(R/) soumis à prescription médicale ou “sur demande écrite du patient”

Remboursement (voir aussi *Intro.4.2.*)

a, b, c, cs, cx : pour plus d’explications sur ces catégories de remboursement, voir *Intro.4.2.*

¶ Remboursement selon le chapitre IV, c.-à-d. dans la plupart des cas uniquement après autorisation du médecin-conseil de l’organisme assureur (contrôle a priori)

¶ Remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil de l’organisme assureur, mais avec un contrôle a posteriori

J Intervention spéciale de l’INAMI pour les contraceptifs pour les femmes de moins de 21 ans

h Remboursement uniquement en milieu hospitalier

Chr Intervention spéciale de l’INAMI chez certains patients atteints de douleurs chroniques persistantes

⊖ Générique, copie ou spécialité originale dont le prix a été suffisamment diminué; il s’agit donc d’un médicament sans supplément au ticket modérateur et faisant partie de la catégorie « bon marché » (symbole vert sur le site Web)

○ Spécialité originale avec supplément au ticket modérateur, donc ne faisant pas partie de la catégorie « bon marché » (symbole orange sur le site Web)

○ Spécialité originale sans supplément au ticket modérateur, mais ne faisant pas partie de la catégorie « bon marché » (symbole bleu sur le site Web)

Pharmacovigilance (voir aussi *Intro.6.2.1.*)

▼ Médicament pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables

▽ Médicament pour lequel des « activités de minimisation des risques » supplémentaires sont exigées (triangle orange sur le site web)

Dopage (voir aussi *Intro.3.*)

Ⓧ Produit repris dans la liste WADA des substances interdites dans le sport

Ⓞ Produit qui n’est pas interdit mais pouvant donner un contrôle anti-dopage positif

Insuffisance rénale (voir aussi *Intro.6.1.2.*)

Ⓡ réduction de la dose ou contre-indication en cas d’insuffisance rénale sévère

Ⓢ réduction de la dose ou contre-indication déjà en cas d’insuffisance rénale modérée

Introduction

1. Système cardio-vasculaire
2. Sang et coagulation
3. Système gastro-intestinal
4. Système respiratoire
5. Système hormonal
6. Gynéco-obstétrique
7. Système urogénital
8. Douleur et fièvre
9. Pathologies ostéo-articulaires
10. Système nerveux
11. Infections
12. Immunité
13. Médicaments antitumoraux
14. Minéraux, vitamines et toniques
15. Dermatologie
16. Ophtalmologie
17. Oto-Rhino-Laryngologie
18. Anesthésie
19. Agents de diagnostic
20. Médicaments divers

Index

