

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2021**INTRO :**

Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES**Prescription off-label de médicaments**

La prescription et l'utilisation *off-label* de médicaments peut se justifier dans certains cas, moyennant des conditions strictes et les mesures de précaution nécessaires. Le prescripteur doit néanmoins être conscient de sa responsabilité.

BON À SAVOIR**Etude VERTIS-CV (étude de sécurité cardiovasculaire évaluant l'ertugliflozine)**

Dans l'étude VERTIS-CV, l'ertugliflozine en traitement add-on apporte la preuve de sa sécurité cardiovasculaire, mais pas celle d'un bénéfice sur des événements cliniques cardiovasculaires et rénaux, chez des patients diabétiques de type 2 avec macroangiopathie avérée.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Interactions - (pas) si simples ?

INFORMATIONS RÉCENTES

novembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveauté en médecine spécialisée

- siponimod (Mayzent®▼)

Nouveauté en oncologie

- niraparib (Zejula®▼)

Nouvelles formes

- béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- éthinylestradiol + cyprotérone + placebo (Daphne Continu®)
- eucalyptus suppositoires (Kalip'tus medical®)
- fluticasone à nébuliser (Flixotide Nebules®)
- fluvastatine (Lescol®)
- valproate comprimés 150 mg (Depakine Enteric® 150 mg ▼)

Autres modifications

- Modifications de remboursement de certains contraceptifs
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Signaux de mésusage de la prégabaline, aussi en Belgique

Ce mois-ci dans les Folia

Ce mois-ci, nous discutons plusieurs aspects de la prescription "off-label" de médicaments. Cette pratique de prescription "off-label" est non seulement fréquente dans certains domaines de la médecine, comme la pédiatrie, mais est aussi parfois indispensable pour assurer des traitements adéquats et des soins de qualité. Il existe cependant de nombreuses questions concernant les aspects légaux, l'information à donner aux patients, les responsabilités etc. Nous avons synthétisé divers avis exprimés à ce sujet, dont ceux du KCE et du Conseil national de l'Ordre des médecins pour informer les prescripteurs des précautions à prendre en cette matière.

Nous rapportons une étude qui concerne la sécurité cardio-vasculaire de l'ertuglifozine. Nous avons précédemment décrit la sécurité cardio-vasculaire de l'empaglifozine, de la canaglifozine et de la dapagliflozine, et, en février 2021, l'intérêt de certaines glifozines dans l'insuffisance cardiaque et la néphropathie chez des patients qui ne sont pas nécessairement diabétiques.

Nous attirons l'attention sur des signaux de mésusage de la prégabaline qui nécessitent une prudence accrue de la part des médecins et des pharmaciens.

Prescription off-label de médicaments

La règle veut qu'un médicament soit utilisé comme spécifié dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Si ce n'est pas le cas, on parle d'utilisation *off-label* (parfois aussi appelée « utilisation en dehors des indications » mais ce terme est trop limitatif). Si le patient ne peut pas être traité autrement de façon adéquate, l'utilisation *off-label* d'un médicament et donc la prescription *off-label* est justifiée et peut même parfois être indispensable pour bien soigner le patient, à condition que cette utilisation *off-label* soit suffisamment documentée. En cas de prescription *off-label*, la principale responsabilité incombe au prescripteur, mais d'autres acteurs sont aussi impliqués. Le présent article aborde les précautions à prendre, la nécessité d'un consentement éclairé (oral ou écrit) et la responsabilité du prescripteur, du pharmacien qui délivre et du producteur. Il est important de signaler les effets indésirables qui surviennent dans le contexte d'une prescription *off-label*. Un plan par étapes, pour une prescription *off-label* responsable, est proposé.

Qu'entend-on par utilisation "off-label" ?

Ce texte porte sur la **prescription et l'utilisation *off-label*** d'un médicament autorisé (syn. enregistré), c.-à-d. une utilisation qui s'écarte de ce qui figure dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). On parle aussi parfois d'« utilisation hors indication » ou « hors AMM ». Ce texte ne porte pas sur l'« usage non autorisé » (*unlicensed use*), l'usage compassionnel (*compassionate use*) ou les programmes médicaux d'urgence (*medical need*).

- Un « usage non autorisé » (*unlicensed use*) signifie qu'un médicament est utilisé dans une autre forme pharmaceutique que celle qui est autorisée (p.ex. écraser des comprimés en une fine poudre pour une utilisation chez des patients ayant des troubles de la déglutition, modifier une spécialité destinée à des adultes en un médicament à usage pédiatrique).
- Pour la prescription de médicaments dans le cadre de programmes pour usage compassionnel (*compassionate use*) et de programmes médicaux d'urgence (*medical need*), nous renvoyons aux Folia de septembre 2018 et de décembre 2019.

L'agence européenne ou belge des médicaments accorde une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament s'il existe des preuves suffisantes de son efficacité et si les bénéfices du médicament l'emportent sur les risques. Le « résumé des caractéristiques du produit » (RCP) et la notice pour le public approuvés, mentionnent la ou les indications pour lesquelles le produit est autorisé, les contre-indications, la posologie approuvée et les voies d'administration, ainsi que le groupe d'âge ou le groupe de patients auquel le médicament est destiné. **On parle d'utilisation *off-label* lorsque le médicament est utilisé d'une manière différente de ce qui figure dans le RCP**, par exemple à une autre posologie, pour un autre groupe d'âge ou de patients, une autre indication et/ou voie d'administration que celles qui ont été autorisées, ou chez un patient pour lequel le médicament est contre-indiqué selon le RCP. Le terme « hors indication » est donc un terme trop limitatif : mieux vaut parler d'*off-label*.

Quand prescrire *off-label* ?

La règle générale est qu'un médicament est prescrit conformément à ce qui est mentionné dans le RCP. Cependant, la prescription *off-label* d'un médicament peut **se justifier lorsque le patient ne peut pas être traité de manière adéquate autrement**, et peut même être indispensable pour bien soigner le patient. Il peut s'agir d'une indication qui n'est pas reprise dans le RCP mais pour laquelle il existe des preuves d'efficacité, ou de l'utilisation chez des groupes de patients particuliers, tels que des enfants ou des femmes enceintes, alors que ce n'est pas mentionné dans le RCP. Dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage *off-label* des médicaments » (KCE Reports 252A, 2015)¹, le KCE écrit qu'il est de notoriété publique que les médicaments sont souvent prescrits *off-label* chez les enfants ou les femmes enceintes, ou encore dans les domaines de l'oncologie, de l'obstétrique, des maladies infectieuses (VIH/sida) et des soins palliatifs. On estime qu'en pédiatrie, jusqu'à 80 % des médicaments sont utilisés *off-label* ; en oncologie, cette proportion atteindrait au moins 50 %.

- Parfois, certaines indications ne sont **pas mentionnées dans le RCP d'un médicament**, alors qu'il existe des **preuves d'efficacité**. C'est par exemple le cas de l'acétazolamide dans le mal d'altitude [voir Folia mai 2019], de la nortriptyline dans le sevrage tabagique [voir Répertoire 10.5.2.], du bécacizumab dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge [voir Folia novembre 2011]. Il se peut que pour une raison quelconque (par exemple commerciale), l'entreprise responsable ne souhaite pas demander l'autorisation pour une indication particulière. Souvent il s'agit de RCP qui ne sont pas mis à jour à temps, dans des domaines où les connaissances évoluent rapidement, comme l'oncologie, et qui ne sont donc pas conformes aux nouvelles données et aux directives récentes.
- La prescription *off-label* est une pratique fréquente **chez les enfants**. Pour des raisons éthiques et autres, les études ne sont souvent pas réalisées chez des enfants, de sorte que l'entreprise ne demande pas l'autorisation. Il existe souvent une longue expérience d'utilisation chez les enfants, sans études spécifiques. Pour pallier au manque d'études et d'autorisations chez les enfants, un règlement européen (le Règlement pédiatrique 1901/2006/CE) est en vigueur depuis 2007, qui vise à encourager et soutenir la recherche, le développement et l'autorisation de médicaments destinés aux enfants. Cependant, dans la réalité, les médicaments restent très fréquemment utilisés *off-label* chez les enfants, notamment dans les services de néonatalogie ou les unités de soins intensifs.
- La prescription *off-label* est également une pratique fréquente chez **les femmes enceintes**. Dans les RCP, une attitude défensive est souvent adoptée (p.ex. « ne pas utiliser faute de données suffisantes »), le médicament étant souvent contre-indiqué ou déconseillé pour des raisons de sécurité. Cependant, un traitement est souvent nécessaire. La prudence est toujours recommandée, mais dans certains cas, les avantages l'emportent sur les risques potentiels et les preuves disponibles sont suffisantes pour donner le traitement.

Dans de nombreux cas, le prescripteur n'est pas au courant des termes précis du RCP, ce qui conduit à **une prescription *off-label* involontaire**. Parfois, les indications énoncées dans le RCP des spécialités à base d'un même principe actif différent, ce qui rend l'appréciation complexe.

- La prescription de **médicaments génériques** peut – souvent involontairement – conduire à une utilisation *off-label* : en effet, le RCP des médicaments génériques ne mentionne pas toujours exactement les mêmes indications que le RCP du produit de référence. La **prescription en DCI** peut également conduire à une utilisation *off-label* involontaire.
 - En Belgique, pour les prescriptions en DCI et pour les antibiotiques ou les antimycosiques prescrits pour le traitement d'une affection aiguë, **le pharmacien** doit fournir une spécialité faisant partie des médicaments « les moins chers » [voir Répertoire, Intro.4.2.]. Cela peut conduire à une utilisation *off-label* involontaire.
 - Les règles INAMI en matière de remboursement « sous conditions » (chapitre IV, contrôle a priori ou a posteriori) précisent que, s'il existe des différences dans les indications des différentes spécialités à base d'un même principe actif, il faut renoncer à la prescription en DCI et prescrire la spécialité pour laquelle l'indication remboursable est mentionnée dans le RCP.

Quelles précautions prendre en cas de prescription *off-label* ?

- Deux précautions importantes s'appliquent à une prescription *off-label*. **Premièrement, le prescripteur doit être en mesure de démontrer que sa décision repose sur des fondements scientifiques valables (par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes).** **Deuxièmement, le patient doit être informé de manière adéquate.** Lorsqu'il s'agit d'un traitement avec un risque d'effets indésirables graves, le consentement éclairé est de préférence donné par écrit. Informer le patient et documenter le processus décisionnel dans le dossier médical sont extrêmement importants, surtout si les fondements scientifiques de la prescription *off-label* sont plutôt limités².
- Le **Conseil national de l'Ordre des médecins** insiste sur ces deux précautions dans son avis du 26/06/2010³.

Extrait de cet avis du 26/6/2010: « Le Conseil national estime que la prescription « *off-label* » d'un médicament peut se justifier si l'intérêt du patient prime, à savoir si le médicament en question est le meilleur traitement au moment considéré. Néanmoins, cette prescription doit reposer sur des fondements scientifiques et être conforme à la loi relative aux droits du patient. Le patient ou son représentant doit être informé à propos de la prescription « *off-label* », des effets secondaires ainsi que des avantages et inconvénients du médicament. Dans des usages documentés scientifiquement mais non encore confirmés en pratique clinique courante, le patient doit donner son accord. »

- Les précautions reprises ci-dessus concernent tous les professionnels de la santé qui prescrivent : médecins, dentistes et sages-

femmes.

Responsabilité

Responsabilité du prescripteur

- En vertu du principe de la liberté thérapeutique, les médecins peuvent prescrire des médicaments *off-label*. Ceci n'exclut toutefois pas que leur responsabilité civile puisse être engagée si des dommages devaient en découler pour le patient.
- Dans son avis du 26/06/2010³, le **Conseil national de l'Ordre des médecins** note « *que le médecin est responsable de la prescription* ».

Extrait de l'avis du 26/06/2010: « *En ce qui concerne la deuxième question relative à la responsabilité dans le cadre de la prescription de médicaments 'off-label', le Conseil national estime que le médecin est responsable de la prescription.* »

- Voici ce qu'écrit le **KCE** concernant la responsabilité du **médecin-prescripteur**, dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage *off-label* des médicaments » (KCE Reports 252A, 2015)¹ : « *La responsabilité du médecin dans les dommages découlant d'une utilisation off-label doit être évaluée au cas par cas. Les tribunaux examineront ce qu'aurait fait dans les mêmes circonstances un praticien normalement prudent et diligent.* » Le document KCE met en avant quelques **critères** sur lesquels le tribunal par exemple fondera son évaluation.

Voici les trois critères mentionnés dans le document KCE.

- Quelle est la pratique usuelle, et la prescription *off-label* de ce médicament en fait-elle partie ?
- Existe-t-il un fondement scientifique à l'utilisation *off-label* ? En cas de litige, un tribunal peut s'appuyer sur l'avis d'experts pour trancher.
- Le patient [n.d.l.r. ou son représentant] a-t-il donné son consentement éclairé avant le début du traitement *off-label*, après avoir été clairement informé ?

Responsabilité du pharmacien qui délivre

- Dans le cas d'une prescription, **il est généralement impossible pour le pharmacien de savoir s'il s'agit d'une utilisation *off-label*** : le pharmacien ne connaît généralement pas l'indication, ni les particularités du patient (affections sous-jacentes, les autres médicaments avec lesquels le patient est traité). Le pharmacien peut cependant réagir dans certaines situations, p. ex. en cas de posologie très différente de l'habituelle ou en cas de voie d'administration non prévue dans le RCP. En cas de doute, le pharmacien doit contacter le prescripteur.
- Le pharmacien est toujours responsable de la **qualité des préparations magistrales** qu'il délivre. Cela s'applique également aux préparations magistrales dans lesquelles est incorporée une spécialité, ce qu'on appelle « usage non autorisé » (*unlicensed use*).
- Dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage *off-label* des médicaments » (KCE Reports 252A, 2015)¹, voici ce qu'écrit le **KCE** au sujet de la **responsabilité du pharmacien**

Extrait du rapport KCE : « *La responsabilité du pharmacien peut également être engagée en cas de dommages résultant d'une erreur dans une préparation magistrale (choix incorrect des ingrédients, pureté insuffisante, pesage incorrect...)* ».

et

« *Lorsqu'une préparation doit être utilisée dans des circonstances inhabituelles ou dans des indications qui n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques et/ou qui n'ont pas été validées par une AMM [autorisation de mise sur le marché], il doit faire preuve d'une vigilance particulière.* »

et

« *Bien souvent, ces professionnels ne sont toutefois pas au courant de l'indication pour laquelle ils délivrent le produit et ne peuvent donc pas savoir que celui-ci fait l'objet d'une utilisation off-label. Ils peuvent évidemment vérifier s'il s'agit d'un usage off-label en termes de catégorie de patient (enfants, femmes enceintes...), de dosage ou de voie d'administration, mais pas en termes d'indication. En ce sens, le risque qu'ils voient leur responsabilité engagée parce qu'ils auraient omis de conseiller le patient sur une utilisation off-label dont ils ne pouvaient pas avoir connaissance semble donc limité.* »

Responsabilité du Comité Médico-Pharmaceutique (CMP) dans l'hôpital

Le rapport du KCE (2015)¹ parle aussi de la **responsabilité du Comité Médico-Pharmaceutique** (CMP, l'organe légal chargé, au sein de l'hôpital, de déterminer quels médicaments sont inscrits dans le formulaire de l'hôpital) et de la problématique liée à l'inscription dans le formulaire de l'hôpital de médicaments pour des indications qui ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Le rapport du KCE (2015) mentionne : « En vertu de leur liberté thérapeutique, les médecins peuvent s'écarter des directives du CMP – et ils sont même tenus de le faire s'ils estiment p.ex. qu'un médicament off-label n'est pas un choix thérapeutique optimal ou risque d'être dommageable chez un patient donné.

Les alternatives que le médecin souhaite prescrire ne seront toutefois pas toujours disponibles en permanence dans l'officine hospitalière. La réglementation stipule que le formulaire thérapeutique doit être constitué d'une façon mûrement réfléchie et économiquement justifiée. Elle ne mentionne toutefois nulle part que le CMP est tenu de se tenir à l'information qui figure p.ex. dans la notice. Des discussions sont possibles en ce qui concerne l'inscription dans le formulaire de médicaments comparables mais dont les indications ne se recoupent qu'en partie; c'est par exemple le cas pour diverses héparines de bas poids moléculaire (des médicaments qui ralentissent la coagulation du sang).

Un exemple : seul Clexane dispose de l'indication « patients alités (sans chirurgie) » ; de ce fait les hôpitaux n'ont pas sélectionné une autre héparine de bas poids moléculaire (p.ex. Fragmin) comme seule représentante de cette classe dans le formulaire. Par conséquent, si le CMP souhaite que toutes les indications possibles on-label soient prévues dans le formulaire, il faudra souvent y reprendre plusieurs produits – une approche qui ne correspond pas toujours à la stratégie souhaitée et optimale pour le gestionnaire. En vertu de son obligation générale de diligence, le CMP doit baser ses décisions sur les connaissances scientifiques disponibles à propos du médicament. Le fait de reprendre exclusivement certains médicaments dans le formulaire pour des raisons purement budgétaires semble donc difficilement justifiable. Comme nous l'avons déjà mentionné, c'est le médecin qui conserve la responsabilité finale de sa prescription. Le juge devra évaluer au cas par cas la responsabilité des différentes parties impliquées (le médecin, le CMP, l'hôpital, etc.). »

Responsabilité du producteur

Le producteur peut bien entendu être tenu responsable des dommages causés au patient si le RCP n'alerte pas suffisamment sur un problème dans le cadre d'une utilisation **autorisée** du médicament. La mesure dans laquelle le producteur sera tenu responsable en cas de dommages causés par une utilisation *off-label* est moins claire et dépendra, entre autres, de la question de savoir si l'utilisation *off-label* est une pratique connue. Il va de soi que le producteur n'est pas autorisé à promouvoir une utilisation *off-label*. Le KCE (2015)

¹ écrit ce qui suit concernant la responsabilité du producteur :

« Il est toutefois improbable que le producteur puisse être tenu pour responsable des dommages encourus par le patient dans le cadre d'une utilisation *off-label* si ce patient a été correctement informé des risques potentiels via la notice et son médecin et que le dommage ne découle pas d'un vice inhérent au produit ou à la notice. Le risque que le producteur voie sa responsabilité engagée augmente toutefois s'il n'a pas signalé des effets dommageables potentiels de l'utilisation *off-label* de son produit alors qu'il était ou aurait dû être au courant et/ou qu'il en a fait activement la promotion (ce qui est illégal). »

...

« Pour limiter le plus possible le risque de voir leur responsabilité engagée, les producteurs auraient donc tout intérêt à assurer le suivi de la qualité et de la sécurité de leurs médicaments et à intégrer à la notice les mises en garde sur les effets secondaires ou contre-indications possibles à l'utilisation (*off-label*) du médicament. »

Quelques commentaires

- Il est important de notifier les **effets indésirables** qui surviennent dans le cadre d'une prescription *off-label*. Cela peut se faire via www.notifieruneffetindesirable.be. Les notifications sont traitées de manière confidentielle.
- Le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* a récemment publié deux articles concernant la prescription *off-label*: "Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier?"² et "Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik"⁴. Ces articles soulignent l'importance d'un bon équilibre entre les effets bénéfiques recherchés de l'utilisation *off-label* d'un médicament d'une part, et les risques potentiels de celui-ci d'autre part. De plus, ils soulignent que le patient doit être impliqué dans cette réflexion et que la décision de prescrire *off-label* doit être motivée par par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes. La prise de décision doit être documentée dans le dossier du patient, surtout en l'absence de fondements scientifiques valables. Les 6 étapes suivantes sont décrites comme **un plan par étapes pour une utilisation *off-label* responsable** :
 - Vérifiez si la prescription est conforme au RCP ou *off-label*.
 - Assurez-vous que l'utilisation *off-label* est la meilleure option thérapeutique.
 - Demandez-vous si les avantages de l'utilisation *off-label* l'emportent sur les risques.
 - Veillez à obtenir le consentement éclairé explicite du patient ou de son représentant ;

s'il existe des fondements scientifiques valables (par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes), le consentement oral implicite est suffisant.

5. Déterminez à l'avance les précautions à prendre pour garantir une utilisation sûre.

6. S'il y a trop d'incertitudes, examinez si l'utilisation du médicament peut avoir lieu dans le cadre d'une étude clinique.

Sources spécifiques

1 KCE. Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments. KCE Reports 252B (2015). Lire la synthèse en français (PDF). Lire le rapport complet en anglais (PDF).

2 van Gelder en Engelaer FM. Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier ? Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D6150

3 Conseil national de l'Ordre des médecins. Avis du 26/06/2010.

4 van der Zanden TM, Schrier L en de Wildt. Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D5203

Bon à savoir

Etude VERTIS-CV (étude de sécurité cardiovasculaire évaluant l'ertugliflozine)

• Message clé

- Selon l'étude VERTIS CV, l'ertugliflozine ne semble pas présenter de bénéfice sur la survenue d'événements cardiovasculaires (ou rénaux) majeurs, mais sa sécurité cardiovasculaire est démontrée.

• En quoi cette étude est-elle importante ?

- L'étude VERTIS CV est une étude de sécurité cardiovasculaire dont l'objectif est de rassurer quant à l'innocuité cardiovasculaire de l'ertugliflozine. Les précédentes gliflozines mises sur le marché ont fait l'objet de la même évaluation, discutées dans nos précédentes publications (voir Folia de novembre 2015 pour l'empagliflozine, Folia de août 2017 pour la canagliflozine et Folia de mars 2019 pour la dapagliflozine).

• Protocole de l'étude

- RCT en double aveugle, contrôlée par placebo, avec un design de non-infériorité pour le critère d'évaluation primaire (marge de non-infériorité de 1,3). L'analyse de la supériorité n'a pas été prévue dans le protocole pour ce critère d'évaluation primaire, contrairement aux études de sécurité cardiovasculaires avec l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine.
- L'analyse de la supériorité n'a été prévue dans le protocole que pour les critères d'évaluation secondaire et de façon hiérarchique.

L'évaluation de la supériorité est d'abord testée sur le critère d'évaluation secondaire principal. Si cette évaluation montre une supériorité statistique, alors la supériorité des autres critères secondaires est testée. Ceci n'a pas été le cas (voir ci-dessous).

- Deux dosages d'ertugliflozine ont été testés (5 et 15 mg/j), mais les résultats avec ces 2 dosages ont été évalués ensemble.
- L'étude a inclus environ 8 000 patients diabétiques de type 2 avec macroangiopathie avérée (soit antécédent cardiovasculaire, soit preuve d'atteinte athéroscléreuse). Environ 20 % des patients présentaient une maladie rénale chronique (eGFR < 60ml/min). Les patients ont été suivis en moyenne pendant 3 ans et demi.

• Résultats en bref

- Le critère d'évaluation primaire (soit décès d'origine cardiovasculaire, soit infarctus du myocarde ou AVC non mortel) est survenu chez 11,9% des patients tant dans le groupe ertugliflozine que dans le groupe placebo (HR = 0,97 avec IC à 95 % 0,85 à 1,11 ; $p < 0,001$ pour la non infériorité).
- Le critère d'évaluation secondaire principal (soit un décès d'origine cardiovasculaire, soit une hospitalisation pour insuffisance cardiaque) est survenu chez 8,1 % des patients dans le groupe ertugliflozine et chez 9,1 % des patients dans le groupe placebo (HR = 0,88 avec IC à 95 % 0,75 à 1,03 ; $p = 0,11$ pour la supériorité).
- L'analyse des autres critères d'évaluation secondaires évoque un bénéfice possible de l'ertugliflozine dans l'insuffisance cardiaque, mais pas de bénéfice rénal. S'agissant de critères secondaires, aucune conclusion ne peut être tirée à partir de ces résultats.

- Le Hazard Ratio (ertugliflozine versus placebo) pour les hospitalisations pour insuffisance cardiaque est de 0,70 (avec IC à 95 % de 0,54 à 0,90).
- Le Hazard Ratio (ertugliflozine versus placebo) pour le critère combiné en lien avec la néphropathie (décès d'origine rénale, nécessité de dialyse rénale et doublement du taux de créatinine sérique) est de 0,81 (avec IC à 95 % de 0,63 à 1,04).

- Les effets indésirables rencontrés avec l'ertugliflozine sont en ligne avec ceux déjà décrits avec les gliflozines : infections génitales (différence statistiquement significative, tant chez la femme que chez l'homme), amputations et acidocétose diabétique (supériorité numérique, mais pas de test statistique, dans les 2 cas).

• Limites de l'étude

- Celle des études de sécurité cardiovasculaires, non conçues initialement pour démontrer un bénéfice, mais pour rassurer quant à l'innocuité cardiovasculaire de la molécule (voir Folia de mai 2019). La confiance que l'on peut accorder aux résultats issus de ce format d'études est moins forte que pour des études randomisées contrôlées en double aveugle, avec un design de supériorité.

• Commentaire du CBIP

- Le design de cette étude VERTIS CV, sans analyse de la supériorité pour le critère d'évaluation primaire, ne permet pas de conclusions définitives à propos d'un éventuel avantage de l'ertugliflozine sur le risque cardiovasculaire, seule sa sécurité d'emploi sur le plan cardiovasculaire est démontrée. Il est dommage que les auteurs ne mentionnent pas ce qui motive la décision de ne pas analyser la supériorité du critère d'évaluation primaire de l'étude.
- Le profil de sécurité de l'ertugliflozine est similaire à celui des autres gliflozines.

- D'une manière plus générale, le design des études de sécurité cardiovasculaire atténue la confiance que l'on peut avoir dans leur résultat. Néanmoins, on constate une différence entre les gliflozines sur le critère primaire de ces études, un combiné d'événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC non mortels), ce qui suscite des questions et génère des hypothèses. L'empagliflozine (étude EMPAREG ; voir Folia de novembre 2015) et la canagliflozine (étude CANVAS ; voir Folia de août 2017) ont montré un bénéfice sur ce critère primaire, mais ce n'est pas le cas de la dapagliflozine (étude DECLARE-TIMI ; voir Folia de mars 2019) ni ici de l'ertugliflozine (étude VERTIS CV). Le bénéfice est-il influencé par le design de l'étude, le type de patients inclus ? Y a-t-il une réelle différence d'efficacité, sur le plan cardiovasculaire, au sein de la classe des gliflozines ?

- Dans notre Folia de mars 2019 à propos de l'étude DECLARE-TIMI avec la dapagliflozine, nous évoquions que l'absence de bénéfice pourrait s'expliquer en partie par l'inclusion d'une proportion moindre de patients avec antécédents cardiovasculaires et par l'absence de patients avec maladie rénale chronique en comparaison à l'étude EMPAREG. Le résultat de l'étude VERTIS CV décrite ici semble ne pas confirmer cette hypothèse. En effet, le profil de la population incluse dans cette étude évaluant l'ertugliflozine (ainsi que le nombre de patients, la durée de suivi) est proche de celui inclus dans l'étude EMPAREG évaluant l'empagliflozine, alors que les résultats de ces 2 études diffèrent également.

- Idéalement, pour déterminer si certaines gliflozines présentent des avantages cliniquement pertinents en comparaison à d'autres, et chez quels types de patients, il faudrait disposer d'études randomisées contrôlées en double aveugle comparant directement les différentes molécules de la classe, chez des patients diabétiques avec et sans complications de leur diabète.

- Certaines gliflozines ont également fait l'objet d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque et dans la néphropathie, chez des patients qui ne sont pas forcément diabétiques (empagliflozine et dapagliflozine). Nous avons consacré un article sur ce sujet dans notre Folia de février 2021. L'EMA a récemment accordé de nouvelles indications pour ces 2 molécules (voir Informations récentes de mai 2021, août 2021 et septembre 2021). L'ertugliflozine est actuellement en cours d'évaluation dans ces indications.

Sources

- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383:1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.

Nouvel e-learning : Interactions - (pas) si simples ?

Les interactions entre médicaments ne sont pas toujours évidentes. Dans la pratique, vous essayez d'éviter les interactions sévères. Vous devez également reconnaître une interaction lorsqu'elle se produit. Et plus votre patient est polymédiqué, plus les choses se compliquent.

Le CBIP veut vous aider.

Cet e-learning commence par le commencement.

Sur la base de cas pratiques, des questions sont posées aux médecins et aux pharmaciens. Elles permettent de voir de quelles manières les médicaments peuvent interagir les uns avec les autres. Des outils vous sont également proposés, pour vous aider dans la pratique.

Les questions sont complétées par quelques conseils utiles de la rédaction du CBIP, pour plus d'assurance dans la gestion des interactions médicamenteuses en pratique.

Cet e-learning est la première partie d'une nouvelle série intitulée *Interactions - conseils pratiques de la rédaction du CBIP*. Deux autres modules suivront : *Interactions - les « usual suspects »* et *Gérer les interactions dans la pratique* ; ces modules seront publiés au cours des prochains mois.

Le module *Interactions - (pas) si simples ?* est accessible gratuitement. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et en demande pour les pharmaciens hospitaliers.

Il s'agit d'un e-learning XL. Durée totale : 60 minutes.

Après une inscription unique, vous accédez gratuitement à toutes nos formations en ligne.

Informations récentes novembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveauté en médecine spécialisée

- siponimod

Nouveauté en oncologie

- niraparib

Nouvelle forme

- béclométhasone + formotérol + glycopyrronium

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- éthinylestradiol + cyprotérone + placebo
- eucalyptus suppositoires
- fluticasone à nébuliser
- fluvastatine
- valproate comprimés 150 mg

Autres modifications

- Modifications de remboursement de certains contraceptifs
- DHPC
- programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

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

Les infos récentes de ce mois de novembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 26 octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de décembre.

Nouveauté en médecine spécialisée

siponimod (Mayzent®▼)

Le siponimod (Mayzent®▼ , chapitre 12.3.2.4.3) est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate à administration orale qui a pour indication le traitement de la sclérose en plaques (SEP) secondairement progressive active chez l'adulte (synthèse du RCP). Il existait déjà une spécialité avec le même mécanisme d'action, le fingolimod, utilisé dans la SEP rémittente-récurrente. La balance bénéfice-risque du siponimod n'est pas claire : son bénéfice versus placebo semble minime, il n'a pas été comparé aux autres traitements de la SEP, et ses effets indésirables sont nombreux et potentiellement graves.

Innocuité

Les contre-indications, effets indésirables et précautions particulières sont similaires à ceux du fingolimod.

Contre-indications : hypersensibilité aux cacahuètes ou au soja, syndrome d'immunodéficience, antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoques, pathologie maligne active, insuffisance hépatique sévère, événement cardiovasculaire sévère dans les six derniers mois, (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque), trouble de la conduction cardiaque (p.ex. bloc auriculo-ventriculaire), facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes) ; métaboliseur lent pour le CYP2C9, grossesse.

Effets indésirables

- Fréquents (1-10%) : zona, hypertension, diminution du VEMS, tumeurs cutanées, céphalées, vertiges, crise épileptique, élévation des paramètres hépatiques, troubles gastro-intestinaux, lymphopénie, oedème maculaire, oedèmes périphériques, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, douleurs des extrémités.

Grossesse : une contraception doit être utilisée jusqu'à 10 jours après l'arrêt du siponimod.

Interactions

- Le siponimod est métabolisé principalement par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par le CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inducteurs et inhibiteurs des CYP2C9 et CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Le risque d'interactions est aussi dépendant du génotype du CYP2C9 du patient (voir RCP).
- La prudence est conseillée en début de traitement en cas d'utilisation concomitante de certains antiarythmiques, de médicaments bradycardisants et de médicaments allongeant l'intervalle QT. Un avis cardiologique est recommandé.
- Vaccination : effectuer les vaccinations avant le début de l'immunosuppression. Dans le cas des vaccins vivants, au moins 4 semaines avant ; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. Concernant la vaccination chez les patients sous traitement immunosuppresseur, voir 12.1. Vaccins-rubrique Précautions particulières et Folia de mars 2021.

Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique.
- Avant l'instauration du traitement, les analyses suivantes sont à réaliser : génotypage du CYP2C9, test de grossesse.
- Les patients doivent être vaccinés contre le zona s'ils ne sont pas dans l'une des situations suivantes : antécédents connus de varicelle ou de zona, vaccination documentée, présence d'anticorps contre le virus varicelle-zona.
- Avant l'instauration et pendant le traitement, les paramètres suivants doivent être surveillés : numération-formule sanguine (en particulier les lymphocytes), bilan ophtalmologique, ECG chez les patients à risque d'arythmie, enzymes hépatiques, examen cutané, tension artérielle.
- Les patients doivent être surveillés lors de l'arrêt du traitement en raison d'un risque d'effet rebond avec exacerbation^{1,7}

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Posologie titration jusqu'à 2 mg 1 x p.j.

Coût 1500€ pour un mois de traitement, remboursé en b!

Nouveauté en oncologie**niraparib (Zejula®▼)**

Le **niraparib (Zejula®)**, délivrance hospitalière, médicament orphelin, chapitre 13.2.3) est un inhibiteur des enzymes poly-(ADP-ribose) polymérase humaines (PARP) à administration orale qui a pour indication le cancer épithélial de l'ovaire (synthèse du RCP). La balance bénéfice-risque du niraparib est incertaine. Il expose à un risque d'effets indésirables, dont certains graves, très fréquents.

Innocuité

Effets indésirables : ceux des inhibiteurs PARP.

- Aussi (1-10%) : rash, toux, dyspnée, hypertension (parfois sévère ou sous forme de crise hypertensive), tachycardie, rhinopharyngite, bronchite, conjonctivite, infections des voies urinaires, insomnie, anxiété, dépression, arthralgies, dorsalgies, hypokaliémie, perte de poids, photosensibilité, oedèmes périphériques, réactions d'hypersensibilité.
- Rare : syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë.

Grossesse et allaitement : le niraparib est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. Une contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer.

Interactions : Le niraparib est un substrat de la P-gp et un inducteur du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Il est conseillé de réduire la dose en cas d'insuffisance hépatique modérée.
- Les paramètres suivants sont à surveiller : numération-formule sanguine, tension artérielle, enzymes hépatiques⁸⁻¹²

Coût 4000€ pour 56 co de 100 mg remboursé en a!

Nouvelles formes**béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)**

L'association **béclométasone, formotérol et glycopyrronium (Trimbow®**, chapitre 4.1.6) existe maintenant aussi en poudre à inhaler pour le traitement d'entretien des formes modérées à sévères de la BPCO.

Il est important de choisir une forme d'administration qui convienne au patient. Les poudres à inhaler nécessitent une puissance respiratoire suffisante, tandis que les aérosols doseurs nécessitent en général une bonne coordination main-bouche et une force suffisante dans les mains. En cas d'utilisation d'un aérosol doseur chez les jeunes enfants et les personnes âgées, l'usage d'une chambre d'expansion est fortement recommandé. Voir aussi les vidéos explicatives de la Société Belge de Pneumologie.

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique:

- les arrêts de commercialisations
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle:

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

éthinyloestradiol + cyprotérone + placebo (Daphne Continu®)

L'association **éthinyloestradiol + cyprotérone + placebo (Daphne Continu®**, chapitre 5.3.5) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. Le schéma d'administration comportait 21 jours de comprimés actifs suivis de 7 jours de placebo, sans interruption entre les plaquettes. Des spécialités à base d'éthinyloestradiol + cyprotérone selon le schéma classique (7 jours d'interruption entre les plaquettes) sont toujours disponibles. Elles ne constituent cependant certainement pas un premier choix pour la contraception, en raison de leurs potentiels effets indésirables. Elles ont une place dans le traitement de l'hirsutisme marqué ou comme contraceptif en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire aux autres traitements.

eucalyptus suppositoires (Kalip'tus medical®)

Les **suppositoires à base d'eucalyptus (Kalip'tus Medical®**, chapitre 4.2.1) ne sont plus commercialisés depuis octobre 2021. Ils étaient utilisés sans arguments scientifiques pour soulager des troubles respiratoires chez les enfants. L'efficacité de l'eucalyptus n'est pas prouvée. Il contient un dérivé terpénique qui peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, quelle que soit sa voie

d'administration (e.a. troubles neurologiques et convulsions). D'une manière générale, les antitussifs sont déconseillés, en particulier chez les enfants, et sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans.

fluticasone à nébuliser (Flixotide Nebules®)

La **fluticasone à nébuliser (Flixotide Nebules®)**, chapitre 4.1.4.2) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. Elle reste disponible en inhalation par aérosol doseur ou inhalateur à poudre. Dans le traitement d'entretien de l'asthme et de la BPCO, les corticostéroïdes sont donnés de préférence par aérosol doseur (éventuellement avec une chambre d'expansion) ou inhalateur à poudre. La nébulisation est réservée aux situations où l'usage correct de ces dispositifs n'est pas possible. Les corticostéroïdes en nébulisation sont aussi indiqués dans la laryngite sous-glottique aiguë sévère. Le budésonide est disponible en nébulisation.

fluvastatine (Lescol®)

La **fluvastatine (Lescol®)**, chapitre 1.12.1) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. D'autres statines sont disponibles. Les statines sont indiquées chez les personnes avec un risque cardiovasculaire clairement élevé et en prévention secondaire. Leur bénéfice en cas de risque cardiovasculaire faible est plus limité (voir aussi 1.12. Hypolipémiants et 1.12.1. Statines).

valproate comprimés 150 mg (Depakine Enteric® 150 mg ▼)

Le **valproate en comprimés de 150 mg (Depakine Enteric 150 mg ▼)**, chapitre 10.7.1.1) n'est plus commercialisé depuis novembre 2021. Le valproate sous forme de sirop est une alternative.

Autres modifications

Modifications de remboursement de certains contraceptifs

- Comme d'autres associations estroprogestatives orales pour la contraception mentionnées dans les infos récentes de septembre 2021, ce sont maintenant les spécialités Noranelle® 30/150 (chapitre 6.2.1.1 Préparations de deuxième génération), Desolina® 20 et 30 et Gaele® 20 et 30 (chapitre 6.2.1.1 Préparations de troisième génération) qui ne sont plus remboursées en cx chez les femmes à partir de 25 ans. Elles restent par contre remboursées, en partie ou en totalité (lettre « a ») chez les femmes de moins de 25 ans (sigle « J ») et les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM). Plus aucune association pour la contraception à base de d'éthinylestradiol + lévonogestrel 30 mg, désogestrel ou gestodène, en schéma classique (interruption de 7 jours entre les plaquettes), n'est remboursée chez les femmes à partir de 25 ans non-bénéficiaires de l'intervention majorée.
- La majorité des stérilets à base de cuivre sont maintenant remboursés en al : ils sont gratuits chez les femmes de moins de 25 ans, et sans limite d'âge pour les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée.

Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le site Web de l'AFMPS.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- Vaxzevria / COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: Risque de thrombocytopénie (y compris thrombocytopénie immune) avec ou sans saignements associés.
- COVID-19 Vaccine Janssen®: Risque de thrombocytopénie immunitaire (TPI) et de thrombo-embolie veineuse (TEV).

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir [Folia décembre 2019](#).

- Les tucatinib (Tukysa®), dostarlimab (Jemperli®), isatuximab (Sarclisa®), non encore commercialisés, et l'atézolizumab

(Tecentriq®▼ , chapitre 13.3.1) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).

- Le tépotinib, non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Tukysa®, Jemperli®, Tecentriq®, Sarclisa® et tépotinib.

Sources spécifiques

1 Mayzent®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Mayzent-EPAR-Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf

3 Drugs for Multiple Sclerosis. Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 22;63(1620):42-8

4 Siponimod (Mayzent®) et sclérose en plaques secondairement progressive. Rev Prescrire 2021 ; 41 (451) : 338-339

5 Siponimod for multiple sclerosis. Aust Prescr 2021;44:69-70.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.014>

6 Siponimod-(Mayzent)-A New Drug for Multiple Sclerosis. Med Lett Drugs Ther. 2019 May 6;61(1571):70-2

7 Siponimod for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. NEJM J Watch, April 13, 2018<https://www.jwatch.org/na46414/2018/04/13/siponimod-secondary-progressive-multiple-sclerosis>

8 Zejula®-Résumé des Caractéristiques du Produit

9 PARP Inhibitors for Ovarian Cancer. Med Lett Drugs Ther. 2017 Dec 4;59(1535):200-2

10 Niraparib (Zejula®) et cancer de l'ovaire, en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie. Rev Prescrire 2021 ; 41 (455) : 655-656

11 Niraparib - Zejula®. Cancer de l'ovaire : un cytotoxique en traitement d'entretien. Rev Prescrire 2018 ; 38 (420) : 725-727

12 Niraparib. Aust. Prescr. oct 2021. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.059>

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Signaux de mésusage de la prégabaline, aussi en Belgique

En février 2020, les *Folia* attiraient l'attention sur le risque d'abus et d'effets indésirables avec la prégabaline et la gabapentine, deux anticonvulsifs autorisés pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Dans le RCP de la prégabaline, le trouble anxieux généralisé figure également parmi les indications. Ces deux médicaments sont de plus en plus souvent utilisés *off-label* dans les douleurs chroniques non neuropathiques (notamment lombalgies, sciatique, syndrome du canal carpien et prophylaxie de la migraine), bien que l'efficacité dans ces indications ne soit pas prouvée [voir *Folia* février 2018]. On mentionnait dans l'article des *Folia* de février 2020 que le nombre de cas d'abus avait particulièrement augmenté ces dernières années aux Etats-Unis, en France et au Royaume-Uni.

En Belgique, les services d'inspection de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) constatent aussi une **augmentation des cas de mésusage avec la prégabaline** (Lyrica® et génériques) rapportés par les gens de terrain (essentiellement par des pharmaciens). Il s'agit surtout de patients tentant d'obtenir ce médicament à l'aide de fausses prescriptions ou en consultant plusieurs médecins pour obtenir des prescriptions (shopping médical). Le mésusage de prégabaline est souvent associé à un mésusage d'autres médicaments sédatifs.

L'**Agence française de sécurité des médicaments (ANSM)** a aussi attiré l'attention via un communiqué (publié le 24/02/2021, mis à jour le 21/05/2021) sur une augmentation importante des cas d'addiction et d'abus avec la prégabaline **en France** (résultats d'enquêtes d'addictovigilance) :

- 234 déclarations d'abus, de dépendance et d'usage détourné en 2019, contre 106 en 2018 et 18 en 2016 (majoritairement des hommes, âge moyen : 27 ans).
- Les patients prenaient souvent d'autres médicaments, notamment une benzodiazépine et/ou un opioïde.
- La prégabaline a été obtenue illégalement dans près de la moitié des cas.
- Les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont : coma, troubles de la conscience, désorientation et confusion; des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont également été rapportés. On rapporte souvent un usage concomitant d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central, tels que les opioïdes, avec pour conséquence que la prégabaline n'est fréquemment pas la seule cause des effets indésirables. La prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entraînerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes.

En pratique, le centre belge de pharmacovigilance et le CBIP recommandent :

- Aux médecins d'être particulièrement attentifs avant d'initier un traitement par prégabaline ou de renouveler une prescription chez un patient qui n'est pas régulièrement suivi par le médecin. La prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments et chez les patients qui prennent aussi d'autres déprimeurs du système nerveux central, tels que les opioïdes.
- Aux pharmaciens, dans le cadre des soins pharmaceutiques, de bien vérifier la conformité de la prescription et de contacter le prescripteur en cas de doute.
- Aux médecins et pharmaciens, de porter plainte auprès de la police en cas de découverte de fausses prescriptions.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

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

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.